

JP7316092

Publication Title:

PENTAENOIC ACID DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

Abstract:

Abstract of JP7316092

PURPOSE:To produce the subject compound having an improving effect on the astrocyte function, remarkably reduced in toxicity and useful for therapy of a neuropathy such as Alzheimer's disease, e.g. by conducting a catalytic hydrogenation reaction of a specified compound. **CONSTITUTION:**A compound of formula I [R<1> is a 1 to 10C alkyl in which one C is substituted with F; R<2> is hydroxy, a 1 to 4C alkoxy a phenyl-substituted 1 to 4C alkoxy or NR<3>R<4>; (R<3> and R<4> are each H, a 1 to 4C alkyl or phenyl, etc.), preferably N-(1carboxyethyl)-6,6,6-trifluoro-2-propylhexanamide, etc., is synthesized, e.g. by conducting a catalytic hydrogenation reaction of a compound of formula II (R<1a> is a 1 to 10C alkyl in which one C is substituted with one or two F; R<2a> is a 1 to 4C alkoxy), etc., or by conducting an alkaline hydrolysis reaction of a compound of formula III.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 53/21		9450-4H		
A 6 1 K 31/16		9455-4C		
	31/165	9455-4C		
	31/19	9455-4C		
	31/20	A A M 9455-4C		

審査請求 未請求 請求項の数22 F D (全 46 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-140957	(71)出願人	000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22)出願日	平成6年(1994)5月31日	(72)発明者	大内田 修一 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
(31)優先権主張番号	特願平5-154331	(72)発明者	岸本 一雄 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
(32)優先日	平5(1993)6月1日	(72)発明者	立石 成人 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 大家 邦久
(31)優先権主張番号	特願平5-301067		
(32)優先日	平5(1993)11月5日		
(33)優先権主張国	日本 (J P)		
(31)優先権主張番号	特願平6-80982		
(32)優先日	平6(1994)3月28日		
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

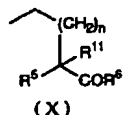
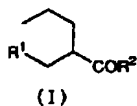
(54)【発明の名称】 ペンタン酸誘導体、その製造方法およびそれらを含む薬剤

(57)【要約】

【構成】式(I)の化合物と製法、及び式(I)及び(X)の化合物を含む薬剤(R¹はF置換アルキル; R², R⁶はOH, (フェニル置換)アルコキシ, NR³ R⁴ (R³, R⁴は(i)H, (ii)アルキル, (iii)Ph, (iv)アルコキシ又はカルボキシル置換Ph, (v)N含有複素環, (vi)Ph, アルコキシ又はカルボキシル置換Ph又はN含有複素環置換アルキル, (vii)結合するNと共にN又はNとOを有する飽和複素環又はアミノ酸残基; R⁵はR⁷-CH₂, R⁸, R⁵とR¹¹とでアルキリデン(R⁷は(i)F(CH₂)_n, F₃C-CH₂; (ii)Cl置換アルキル, (iii)アルコキシ, シクロアルキル, Ph又はフェノキシ置換アルキル; R⁸はアルキル, アルケニル, アルコキシ, Ph等)。

【効果】式(I)及び(X)の化合物は神経変性疾患(アルツハイマー病等)及び脳卒中や脳外傷後の神経機能障害(多発性硬化症等)の予防/治療に有用。

【化1】



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

【化1】



(式中、R¹ は、1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC1～10のアルキル基を表わし、R² はヒドロキシ基、C1～4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されているC1～4のアルコキシ基、またはNR³R⁴基(基中、R³およびR⁴はそれぞれ独立して(i) 水素原子、(ii) C1～4のアルキル基、(iii) フェニル基、(iv) C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v) 窒素原子を1個含有する4～7員の複素環、または(vi)

(a)フェニル基、(b)C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基あるいは(c)窒素原子を1個含有する4～7員の複素環で置換されているC1～4のアルキル基を表わすか、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の飽和複素環またはアミノ酸残基を表わす。)で示される基を表わす。ただし、R¹はF-(CH₂)₄-, F-(CH₂)₅-, F-(CH₂)₆-, F₃C-CH₂-で示される基は表わさない。)で示される化合物、その非毒性塩またはその酸付加塩。

【請求項2】 一般式(I)で示される化合物において、R¹が、1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC1～7のアルキル基を表わす請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 一般式(I)で示される化合物において、R²がヒドロキシ基、C1～4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されているC1～4のアルコキシ基を表わす請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 一般式(I)で示される化合物において、R²がNR³R⁴基(基中、R³およびR⁴はそれぞれ独立して(i) 水素原子、(ii) C1～4のアルキル基、(iii) フェニル基、(iv) C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v) 窒素原子を1個含有する4～7員の複素環、または(vi) フェニル基、C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基あるいは窒素原子を1個含有する4～7員の複素環で置換されているC1～4のアルキル基を表わす。)を表わす請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 一般式(I)で示される化合物において、R²がNR³R⁴基(基中、R³およびR⁴はそれらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～

2

7員の飽和複素環またはアミノ酸残基を表わす。)を表わす請求項1に記載の化合物。

【請求項6】 化合物が、5-フルオロ-2-プロピルペンタン酸、6-フルオロ-2-プロピルヘキサン酸、5, 5-ジフルオロ-2-プロピルペンタン酸、7, 7-ジフルオロ-2-プロピルヘプタン酸、8, 8-ジフルオロ-2-プロピルオクタン酸、6, 6-ジフルオロ-2-プロピルヘキサン酸、9, 9-ジフルオロ-2-プロピルノナン酸、6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピルヘキサン酸、8, 8, 8-トリフルオロ-2-プロピルオクタン酸、7, 7, 7-トリフルオロ-2-プロピルヘプタン酸、9, 9, 9-トリフルオロ-2-プロピルノナン酸、4, 4, 4-トリフルオロ-2-プロピルブタン酸、または6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピルヘキサン酸 2-フェニルエチルエステルである請求項1に記載の化合物。

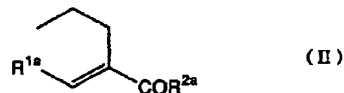
【請求項7】 化合物が、6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピル-N-(4-メトキシフェニル)ヘキサンアミド、6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピル-N-ベンジル-ヘキサンアミド、6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピル-N-(3-ピリジル)ヘキサンアミド、または6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピル-N-(3-カルボキシフェニル)ヘキサンアミドである請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 化合物が、N-(1-カルボキシルエチル)-6, 6, 6-トリフルオロ-2-プロピルヘキサンアミドである請求項1に記載の化合物。

【請求項9】 請求項1に記載の一般式(I)で示される化合物、その非毒性塩またはその酸付加塩を有効成分として含有する脳機能改善剤。

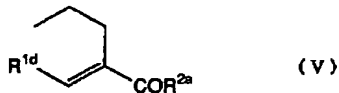
【請求項10】 (i) 一般式 (II)

【化2】



(式中、R^{1a}は、1個の炭素原子にフッ素原子が1または2個置換しているC1～10のアルキル基を表わし、R^{2a}はC1～4のアルコキシ基を表わす。)で示される化合物、または一般式(V)

【化3】



(式中、R^{1d}は、1個の炭素原子にフッ素原子が3個置換しているC1～10のアルキル基を表わし、R^{2a}は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(VIII)

【化4】



(式中、R¹¹は、1個の炭素原子にフッ素原子が3個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、R^{2a}は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を接触水素添加反応に付すか、

(ii)一般式(I-a)

【化5】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルカリ加水分解するか、

(iii)一般式(I-b)

【化6】



(式中、R¹は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸クロライドとした後、(iii-1)一般式(A)

HNR³R⁴ (A)

(式中、R³およびR⁴は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または、(iii-2)一般式(H)

R^{2b}-OH (H)

(式中、R^{2b}はフェニル基1個で置換されているC1~4のアルキル基を表わす。)で示される化合物と反応させるか、または(iii-1)で製造した一般式(I-c)

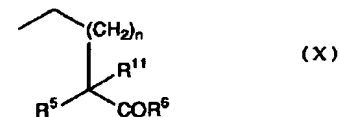
【化7】



で示される化合物中、NR³R⁴がアミノ酸残基であった、基中のカルボキシル基がベンジルエステル化された化合物を接触水素添加反応に付すことを特徴とする一般式(I)で示される化合物の製造方法。

【請求項11】一般式(X)

【化8】



(式中、nは0または1を表わし、R¹¹は水素原子ま

たは塩素原子を表わし、R⁵は、式R⁷-CH₂-またはR⁸で示される基を表わすか、R⁵とR¹¹が一緒になってC3~10のアルキリデン基を表わし、R⁷はF-(CH₂)_m。-基(基中、mは4~6の整数を表わす。)、F₃C-CH₂-基、塩素原子1または2個で置換されているC2~10アルキル基、あるいはC1~4のアルコキシ基、C3~7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されているC1~5のアルキル基を表わし、R⁸は(i) C3~10のアルキル基、(ii) C3~10のアルケニル基、(iii) C2~10のアルコキシ基、(iv) C2~10のアルキルチオ基、(v) C3~7のシクロアルキル基、(vi) フェニル基または(vii) フェノキシ基を表わし、R⁶はヒドロキシ基、C1~4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1~4のアルコキシ基、またはNR⁹R¹⁰基(基中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して(i) 水素原子、(ii) C1~4のアルキル基、(iii) フェニル基、(iv) C1~4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v) 窒素原子を1個含有する4~7員の複素環、または(vi) フェニル基、C1~4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基あるいは窒素原子を1個含有する4~7員の複素環で置換されているC1~4のアルキル基を表わすか、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4~7員の飽和複素環またはアミノ酸残基を表わす。)で示される基を表わす。)で示される化合物、その非毒性塩またはその酸付加塩を含有する脳機能改善剤。

【請求項12】一般式(X)で示される化合物において、R⁷がF-(CH₂)_m。-基(基中、mは4~6の整数を表わす。)またはF₃C-CH₂-基を表わす請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項13】一般式(X)で示される化合物において、R⁸がC3~10のアルキル基を表わす請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項14】一般式(X)で示される化合物において、R⁷が塩素原子1または2個で置換されているC2~10アルキル基、あるいはC1~4のアルコキシ基、C3~7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されているC1~5のアルキル基またはR⁸がC3~10のアルケニル基、C2~10のアルコキシ基、C2~10のアルキルチオ基、C3~7のシクロアルキル基、フェニル基、フェノキシ基またはR⁵とR¹¹が一緒になって、C3~10のアルキリデン基を表わす請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項15】一般式(X)で示される化合物において、R⁶がヒドロキシ基、C1~4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1~4のアルコキシ基を表

5

わす請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項16】 一般式(X)で示される化合物において、R⁶がNR⁹R¹⁰基(基中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して(i)水素原子、(ii)C1~4のアルキル基、(iii)フェニル基、(iv)C1~4のアルコキシ基またはカルボキシ基で置換されているフェニル基、(v)窒素原子を1個含有する4~7員の複素環、または(vi)(a)フェニル基、(b)C1~4のアルコキシ基またはカルボキシ基で置換されているフェニル基、あるいは(c)窒素原子を1個含有する4~7員の複素環で置換されているC1~4のアルキル基を表わす。)を表わす請求項11に記載の化合物。

【請求項17】 一般式(X)で示される化合物において、R⁶がNR⁹R¹⁰基(基中、R⁹およびR¹⁰はそれらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4~7員の飽和複素環またはアミノ酸残基を表わす。)を表わす請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項18】 化合物が、7-フルオロ-2-プロピルヘプタン酸、8-フルオロ-2-プロピルオクタン酸、9-フルオロ-2-プロピルノナン酸、または5,5,5-トリフルオロ-2-プロピルペンタン酸である請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項19】 化合物が、2-プロピルペンタン酸、2-プロピルヘプタン酸、2-プロピルヘキサン酸、2-プロピルデカン酸、2-プロピルオクタン酸、2-プロピルノナン酸、4-メチル-2-プロピルペンタン酸、5-メチル-2-プロピルヘキサン酸、7-メチル-2-プロピルオクタン酸、6-メチル-2-プロピルヘプタン酸、5-メチル-2-プロピルヘプタン酸、5,5-ジメチル-2-プロピルヘキサン酸、6,6-ジメチル-2-プロピルヘプタン酸、2-エチルヘキサン酸、または2-クロロ-2-プロピルペンタン酸である請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項20】 化合物が、7-クロロ-2-プロピルヘプタン酸、2-ベンジルペンタン酸、2-(3-フェニルプロピル)ペンタン酸、6-フェニル-2-プロピルヘキサン酸、5-フェノキシ-2-プロピルペンタン酸、2-シクロヘキシルメチルペンタン酸、2-(2-シクロヘキシルエチル)ペンタン酸、5-シクロヘキシル-2-プロピルペンタン酸、2-(2-エトキシエチル)ペンタン酸、2-(2-メトキシエチル)ペンタン酸、5-メトキシ-2-プロピルペンタン酸、5-エトキシ-2-プロピルペンタン酸、6-メトキシ-2-プロピルヘキサン酸、2-フェニルペンタン酸、2-フェノキシペンタン酸、2-シクロペンチルペンタン酸、2-シクロヘキシルペンタン酸、2-ベンチルチオペンタン酸、2-プロピル-4-ペンテン酸、2-プロピル-7-オクテン酸、2-プロピルペンタン酸、2-エトキシペンタン酸、2-プトキシペンタン酸、2-ベンチ

10

ルオキシペンタン酸、2-ヘキシルオキシペンタン酸、または2-プロピル-2-ペンテン酸である請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項21】 化合物が、2-プロピル-N,N-ジメチルオクタンアミド、2-プロピル-N-メチルペンタンアミド、2-プロピル-N,N-ジメチルペンタンアミド、2-プロピルオクタンアミド、または2-プロピル-N-イソプロピルオクタンアミドである請求項11に記載の脳機能改善剤。

【請求項22】 化合物が、4-ピペリジノカルボニルデカン、または4-モルホリノカルボニルデカンである請求項11に記載の脳機能改善剤。

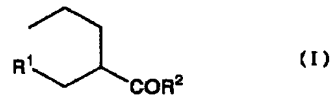
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はペンタン酸誘導体に関する。さらに詳しく言えば、本発明は、(1)一般式(1)

【0002】

【化9】

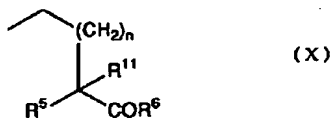


20

【0003】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるペンタン酸誘導体、その非毒性塩、およびその酸付加塩、(2)一般式(1)で示されるペンタン酸誘導体、その非毒性塩およびその酸付加塩を有効成分として含有する脳機能改善剤、(3)一般式(1)で示されるペンタン酸誘導体、その非毒性塩およびその酸付加塩の製造方法、および(4)一般式(X)

【0004】

【化10】



30

【0005】(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示されるペンタン酸誘導体、その非毒性塩およびその酸付加塩を有効成分として含有する脳機能改善剤に関する。

【0006】

【発明の背景】脳を構成する細胞には、大別してニューロンとグリア細胞が存在する。ニューロンは細胞体と突起を有する。突起には神経情報を他のニューロンに伝える軸索と、他のニューロンからの情報を受け取る樹状突起の2種類が存在する。神経情報は、ニューロンの突起の接着部(シナプスという。)を通じてひとつのニューロンより次のニューロンに伝えられる。一方、グリア細胞はニューロンの働きを支持する。具体的には、ニュー

40

50

ロンに対する栄養補給や老廃物排泄、それにイオンバランスの保持といったニューロンの支持細胞としての役割を有すると考えられている。グリア細胞には多種多様な細胞が含まれる。中枢神経系ではアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどがあり、末梢神経系にはシュワン(Schwann)細胞、マントル(mantle)細胞などがあり、また脳室内皮に存在するエベンダイマル(ependymal)細胞もグリア細胞のひとつである。

【0007】ニューロンの増殖・分化は主に出生前と出生直後に行なわれる。一方、グリア細胞の増殖・分化は出生後も行なわれる。

【0008】従来、神経変性疾患(アルツハイマー病、多発性硬化症、肝性脳症、遅発性神経壊死など)の成因は、主にニューロンの異常にあると考えられていた。しかし、最近ではニューロンを取り囲むグリア細胞、特にアストロサイトの機能的異常にあるとの考え方も有力になってきた[Scientific American, p.p.44-52, April (1989)]。なぜなら、アストロサイトがニューロンの支持細胞としての役割にとどまらず、グルタミン酸やγ-アミノ酪酸(以下、GABAと略記する。)の代謝能、神経ペプチドやサイトカインの生成能、さらにはニューロンや免疫細胞としての機能を有し、脳機能の働きを制御する重要な役割を演じていることが明らかになったからである。従って、アストロサイトの機能的異常が種々の脳疾患に決定的な影響を及ぼすことは容易に考えられる。

【0009】脳障害時の脳組織内で、ニューロン死が認められる部位周辺には、アストロサイトから誘導されたリアクティブアストロサイトによるリアクティブアストロサイトシスが認められている[J. Anat., 106, 471 (1970); Dev., Biol., 72, 381 (1979); Adv. Cell. Neurobiol., 2, 249 (1981)]。脳損傷後に出現するリアクティブアストロサイトシスは、病巣修復のための代償性の反応であるという考え方が最近、リアクティブアストロサイトシスの過剰反応がニューロンの変性脱落を引き起こすことを示唆する報告がなされた[Science, 237, 642(1987); Brain Res., 481, 191 (1989); 同誌 547, 223 (1991)]。

【0010】この過剰反応にあずかるリアクティブアストロサイトからは種々の神経伝達物質やサイトカインの放出が認められているが[Cytobios, 61, 133 (1990)]、そのうち、特に注目すべきものは神経成長因子(NGF)[Biochem. Biophys. Res. Commun., 136, 57 (1986); Brain Res., 560, 76 (1991)]の放出およびβ-アミロイド前駆体蛋白(β-APP)[Neuron, 3, 275 (1989); J. Neurosci. Res., 25, 431 (1990); FBBS Lett., 292, 171 (1991)]の発現である。

【0011】β-APPの発現は、リアクティブアストロサイトがβ-アミロイドの起源である可能性を示唆しており、β-アミロイド沈着とリアクティブアストロ

イトシスとは密接な関係があると推察されている[J. Neurosci., 112, 68 (1992)]。β-アミロイド沈着は、神経変性疾患の代表であるアルツハイマー病に特徴的で、その発症に重大な役割を演じていると考えられている[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245 (1985); Brain Res. Reviews, 16, 83 (1991); TIPS, 12, 383 (1991)]。

【0012】また、リアクティブアストロサイトから放出されたNGFは、β-アミロイドが有する神経毒性活性[Science, 250, 279 (1990)]の用量効力を10万倍増強する作用を有することが見出され、NGFもβ-アミロイドによるニューロン死に対して相乗の効果をもたらしていることが判明している[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 9020 (1990)]。また、β-アミロイドは、グルタミン酸やN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)のような興奮性アミノ酸によるニューロン死を促進することも見出されている[Brain Res., 533, 315 (1990)]。これらの事実は、アルツハイマー病におけるβ-アミロイドの沈着という病理所見を説明しうる現象と考えられる。さらに最近、アルツハイマー病でアストロサイトの機能的異常が認められ、しかもリアクティブアストロサイトが直接アルツハイマー病の発症に関与しているのではないかと推察されている[Neurology, 40, 33 (1990); Neurobiol. Aging, 13, 239 (1992)]。

【0013】しかしながら、何故、リアクティブアストロサイトシスが過剰に起こるのかについては、これまでまったく明らかにされていない。そこで、本発明者らはリアクティブアストロサイトの生理的機能を調べるために、ラット新生児の摘出脳を用いてリアクティブアストロサイトの誘導について検討した。その結果、脳を予め物理的に破壊した後、アストロサイトを常法により培養することによって、リアクティブアストロサイトを誘導することに成功した。すなわち、培養5日目頃から驚くべき異常増殖が始まるとともに、リアクティブアストロサイトの指標となる繊維性グリア酸性蛋白(GFAP)含量の増大およびリアクティブアストロサイトに特徴的な形態変化(肥大)が認められた。

【0014】これらを確認したうえで、リアクティブアストロサイトの誘導時における機能的変化を追跡した。その結果、カルシウムチャネル、ナトリウムチャネル、カリウムチャネルおよびグルタミン酸受容体は、培養中も一定の応答を示し大きな変化はなかったが、抑制性の制御にあずかるGABA受容体の応答は、培養中アストロサイトの異常増殖とともに低下し、やがて検出限度以下まで低下することが確認された。もうひとつの抑制性アミノ酸であるグリシンに対する受容体の応答が培養中まったく観察されなかったことを考慮すると、この実験事実はアストロサイトの抑制性の制御能が低下することによってリアクティブアストロサイトが誘導されるこ

とを示している。

【0015】以上のことを要約すると、脳障害時にはアストロサイトのGABA受容体応答が低下し、リアクティブアストロサイトシスが異常に持続して、神経伝達物質やサイトカイン、特にNGFや β -APPの異常放出が起こり、それらが相乗的に作用して神経突起の異常伸展を招き、その結果、ニューロン死、すなわち神経変性疾患が発症すると考えられる。従って、リアクティブアストロサイトのGABA受容体応答を改善することによって、アストロサイトの機能的異常による神経変性疾患を治療および/または予防することができると考えられる。

【0016】また、脳卒中においては、虚血ニューロン末端でグルタミン酸やアスパラギン酸が過剰に遊離され、過剰の脱分極が持続し、ニューロン死が生じる[日経サイエンス誌、1991年9月号、52頁]。続いて、脳浮腫や脳腫脹(いわゆるアストロサイトシス)が過剰に起こり、ついには死に至る。従って、アストロサイトのGABA受容体応答を改善し、リアクティブアストロサイトの過剰反応による神経毒性活性を抑えることによって脳卒中による死亡例を減少させ、脳卒中後の脳機能障害を治療することができると考えられる。

【0017】

【従来の技術】これまで、アストロサイトのGABA受容体応答の低下を改善するための薬物は全く知られていない。

【0018】

【発明の目的】本発明者らは、リアクティブアストロサイトの過剰誘導は、アストロサイトに抑制性の制御能が欠如しているからであるとの知見に基いて、種々の抑制性物質について、アストロサイトの機能改善活性を検討した結果、本発明のペンタン酸誘導体がGABA受容体の応答を改善する能力を有していることを見出し、本発明を完成した。

【0019】

【従来技術との比較】一般式(1)で示される本発明化合物、それらの非毒性塩およびそれらの酸付加塩はいずれも新規な化合物である。また、一般式(X)で示される本発明に用いられる化合物のうち、2-プロピルペンタン酸、2-プロピルペンタンアミド、2-プロピルヘキサ酸、2-プロピルヘプタン酸、2-プロピルオクタン酸、2-プロピルノナン酸、2-プロピルデカン酸、5-メチル-2-プロピルヘキサ酸、2-シクロヘキシルペンタン酸、2-シクロヘキシルペンタン酸メチルエステル、2-シクロヘキシルペンタン酸エチルエステル、2-(2-シクロヘキシルエチル)ペンタン酸、2-(3-シクロヘキシルプロピル)ペンタン酸、7-フルオロ-2-プロピルヘプタン酸、8-フルオロ-2-プロピルオクタン酸、9-フルオロ-2-プロピルノナン酸、5, 5, 5-トリフルオロ-2-プロピル

ペンタン酸、2-クロロ-2-プロピルペンタン酸、2-プロピル-2-ベンテン酸、2-プロピル-3-ベンテン酸、2-プロピル-4-ベンテン酸、2-エチルペンタン酸および2-エチルヘキサ酸はすでに公知の化合物である。

【0020】例えば、2-プロピルペンタン酸はバルプロ酸として、また2-プロピルペンタンアミドはバルプロミドとして知られており、テンカン治療剤として既に利用されている。2-プロピル-4-ベンテン酸、2-プロピル-3-ベンテン酸および2-プロピル-2-ベンテン酸はバルプロ酸の代謝物として、また、2-エチルペンタン酸、2-エチルヘキサ酸および2-プロピルヘキサ酸は、バルプロ酸は類似体として知られている[Neuropharmacology, 24(5), 427-435(1985)]。

【0021】5, 5, 5-トリフルオロ-2-プロピルペンタン酸は抗テンカン剤として特開平6-116200に開示されている。また、以下に記載する化合物は、Chemical Abstracts Serviceにおいて公知であるが、いずれも医療としては用いられていない(カッコ内はレジストリーNO.である)。2-プロピルヘプタン酸(31080-39-4)、2-プロピルオクタン酸(31080-41-8)、2-プロピルノナン酸(65185-82-2)、2-プロピルデカン酸(123790-07-8)、5-メチル-2-プロピルヘキサ酸(94072-28-3)、2-シクロヘキシルペンタン酸(19986-16-4)、2-シクロヘキシルペンタン酸メチルエステル(102617-56-1)、2-シクロヘキシルペンタン酸エチルエステル(22579-21-1)、2-(2-シクロヘキシルエチル)ペンタン酸(28396-40-9)、2-(3-シクロヘキシルプロピル)ペンタン酸(15331-26-7)、7-フルオロ-2-プロピルヘプタン酸(6863-43-0)、8-フルオロ-2-プロピルオクタン酸(3847-39-0)、9-フルオロ-2-プロピルノナン酸(3847-35-6)、2-クロロ-2-プロピルペンタン酸(143100-15-6)。また、2-プロピルオクタン酸および2-プロピルノナン酸は既に試薬として市販されている。

【0022】また、バルプロ酸のアストロサイトに対する作用としては、(1) γ -アミノ酪酸アミノトランスフェラーゼ(GABA-T)活性を抑制すること[Neuropharmacology, 25, 617(1986)]、(2) コラーゲンタイプIV受容体であるグリアヒートショックプロテインの発現を誘導すること[Brain Res., 459, 131(1988)]、(3) グリア細胞の増殖抑制[Brain Res., 554, 223(1991)]、および(4) GABA取り込みのための親和性を減少させること[Neurochem. Res., 17, 327(1992)]が今までに知られているだけであって、本発明者らの発見したリアクティブアストロサイトの誘導を抑制する作用については全く知られていない。

【0023】また、上記の公知の作用からバルプロ酸がリアクティブアストロサイトの誘導抑制活性を有することを予測することは全く不可能である。さらに、2-プロ

11

ロピルペンタン酸、2-プロピルペンタンアミド、2-プロピルヘキサン酸、2-プロピルヘプタン酸、2-プロピルオクタン酸、2-プロピルノナン酸、2-プロピルデカン酸、5-メチル-2-プロピルヘキサン酸、2-シクロヘキシルペンタン酸、2-シクロヘキシルペンタン酸メチルエステル、2-シクロヘキシルペンタン酸エチルエステル、2-(2-シクロヘキシルエチル)ペンタン酸、2-(3-シクロヘキシルプロピル)ペンタン酸、7-フルオロ-2-プロピルヘプタン酸、8-フルオロ-2-プロピルオクタン酸、9-フルオロ-2-プロピルノナン酸、5, 5, 5-トリフルオロ-2-プロピルペンタン酸、2-クロロ-2-プロピルペンタン酸、2-プロピル-2-ペンテン酸、2-プロピル-3-ペンテン酸、2-プロピル-4-ペンテン酸、2-エチルペンタン酸および2-エチルヘキサン酸を含む一般式(X)で示される化合物がリアクティブアストロサイトの誘導抑制活性を有していることも今回初めて見出されたことである。

[0024]

[発明の開示] 本発明は(1)一般式(I)

[0025]

[化11]



[0026] (式中、R¹ は、1個の炭素原子が1~3個のフッ素原子で置換されているC1~10のアルキル基を表わし、R² はヒドロキシ基、C1~4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1~4のアルコキシ基、またはNR³ R⁴ 基(基中、R³ およびR⁴ はそれぞれ独立して(i) 水素原子、(ii) C1~4のアルキル基、(iii) フェニル基、(iv) C1~4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v) 窒素原子を1個含有する4~7員の複素環、または(vi) (a)フェニル基、(b) C1~4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、あるいは(c)窒素原子を1個含有する4~7員の複素環で置換されているC1~4のアルキル基を表わすか、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4~7員の飽和複素環またはアミノ酸残基を表わす。)で示される基を表わす。

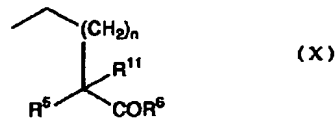
[0027] ただし、R¹ はF-(CH₂)₄-、F-(CH₂)₅-、F-(CH₂)₆-、F₃C-CH₂-で示される基は表わさない。)で示される化合物、その非毒性塩およびその酸付加塩、(2)一般式(I)で示される化合物、その非毒性塩およびその酸付加塩を有効成分として含有する脳機能改善剤、(3)一般式(I)で示される化合物、その非毒性塩およびその酸付

12

加塩の製造方法、および(4)一般式(X)

[0028]

[化12]



[0029] (式中、nは0または1を表わし、R¹¹は水素原子または塩素原子を表わし、R⁵ はR⁷-CH₂-またはR⁸で示される基を表わすか、R⁶とR¹¹が一緒になってC3~10のアルキリデン基を表わし、R⁷はF-(CH₂)_m-基(基中、mは4~6の整数を表わす。)、塩素原子1または2個で置換されているC2~10アルキル基、あるいはC1~4のアルコキシ基、C3~7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されているC1~5のアルキル基を表わし、R⁹は、(i) C3~10のアルキル基、(ii) C3~10のアルケニル基、(iii) C2~10のアルコキシ基、(iv) C2~10のアルキルチオ基、(v) C3~7のシクロアルキル基、(vi) フェニル基、または(vii) フェノキシ基を表わし、

[0030] R⁶はヒドロキシ基、C1~4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1~4のアルコキシ基、またはNR⁹ R¹⁰基(基中、R⁹ およびR¹⁰はそれぞれ独立して(i) 水素原子、(ii) C1~4のアルキル基、(iii) フェニル基、(iv) C1~4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、(v) 窒素原子を1個含有する4~7員の複素環、または(vi) (a)フェニル基、(b) C1~4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、あるいは(c)窒素原子を1個含有する4~7員の複素環で置換されているC1~4のアルキル基を表わすか、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素原子を1または2個または窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4~7員の飽和複素環またはアミノ酸残基を表わす。)で示される基を表わす。)で示される化合物、その非毒性塩およびその酸付加塩を含有する脳機能改善剤に関する。

[0031] 一般式(I)中、R¹が表わす1個の炭素原子が1~3個のフッ素原子で置換されているC1~10のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体基中の1つの炭素原子が1、2または3個のフッ素原子で置換されている基であり、いずれの基も好ましい。特に好ましい基は、1つの炭素原子が1~3個のフッ素原子で置換されているC1~7のアルキル基である。

[0032] R² またはR⁶ によって表わされるC1~

4のアルコキシ基またはR³、R⁴、R⁹およびR¹⁰が表わす基中、フェニル基の置換基としてのC1~4のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体基を表わし、いずれの基も好ましい。またR²またはR⁶は、ヒドロキシル基も好ましい。R³、R⁴、R⁹またはR¹⁰によって表わされるC1~4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基を表わす。

【0033】R³、R⁴、R⁹またはR¹⁰によって表わされる4~7員の窒素原子を1個含有する複素環としては、例えばピロール、ピリジン、アゼピンまたはそれらの一部が飽和した環または全部が飽和した環（ピロリジン、ピペリジン等）が挙げられ、いずれも好ましい。より好ましい環はピリジン環である。R³およびR⁴、またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって表わす4~7員の窒素原子を1個含有する飽和複素環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびベルヒドロアゼピンが挙げられ、いずれも好ましい。より好ましい環はピペリジン環である。

【0034】R³およびR⁴、またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって表わす4~7員の窒素原子を2個含有する飽和複素環としては、例えばピラゾリジン、イミダゾリジン、ベルヒドロジアジン（ピペラジン等）、ベルヒドロジアゼピンが挙げられ、いずれも好ましい。より好ましい環は、ピペラジン環である。

【0035】R³およびR⁴、またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって表わす4~7員の窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する飽和複素環としては、例えばオキサゾリジン、ベルヒドロオキサジン（モルホリン等）、ベルヒドロオキサゼピンが挙げられ、いずれも好ましい。より好ましい環は、モルホリン環である。R³およびR⁴、またはR⁹およびR¹⁰がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって表わすアミノ酸残基とは、いずれのアミノ酸残基であってもよく、これらの残基には、カルボキシ基がエステルに変換されたものも含まれる。

【0036】具体的には、グリシン、アラニン、セリン、システイン、シスチン、スレオニン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、フェニルアラニン、チロシン、チロニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、オルニチン、ヒスチジン残基およびこれらのエステル（C1~4のアルキルエステルまたはベンジルエステル等）が挙げられる。より好ましいアミノ酸残基はグリシン残基である。R⁷が表わすC2~10のアルキル基とは、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体基を表わし、C1~5のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブ

チル、ペンチル基およびそれらの異性体基を表わす。

【0037】また、R⁷が表わす基中、C1~5のアルキル基に置換しているC1~4のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体基を表わし、C3~7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基を表わす。R⁸が表わすC3~10のアルキル基とは、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基およびそれらの異性体基を表わし、いずれの基も好ましい。特に好ましい基は、C3~7のアルキル基である。

【0038】R⁸が表わすC3~10のアルケニル基とは、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルおよびそれらの異性体基であり、いずれも好ましい。C2~10のアルコキシ基とは、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基およびそれらの異性体基であり、いずれも好ましい。C2~10のアルキルチオ基とは、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ基およびそれらの異性体基であり、いずれも好ましい。C3~7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基であり、いずれも好ましい。R⁵とR¹¹が一緒にあって表わす、C3~10のアルキリデン基とは、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン基およびそれらの異性体基であり、いずれも好ましい。

【0039】一般式(1)で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、以下の表1および表2に示される化合物および実施例の化合物が挙げられる。

【0040】

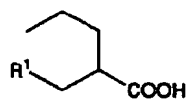
【表1】

(9)

特開平7-316092

15

表 1



R¹

R ¹
FH ₂ C—(CH ₂) ₆ —
FH ₂ C—(CH ₂) ₇ —
FH ₂ C—(CH ₂) ₈ —
FH ₂ C—(CH ₂) ₉ —
F ₂ HC—(CH ₂) ₆ —
F ₂ HC—(CH ₂) ₇ —
F ₂ HC—(CH ₂) ₈ —
F ₂ HC—(CH ₂) ₉ —
F ₃ C—(CH ₂) ₆ —
F ₃ C—(CH ₂) ₇ —
F ₃ C—(CH ₂) ₈ —
F ₃ C—(CH ₂) ₉ —

[0041]

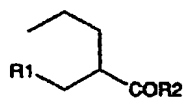
[表2]

16

10

20

表 2




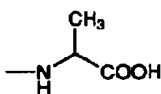
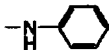
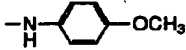
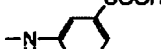
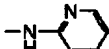


R ¹	R ²
FH ₂ C—(CH ₂) ₂ —	—NH ₂
"	—NHC ₂ H ₅
"	—N(CH ₃) ₂
"	
"	
"	
"	
"	
"	
"	
"	

[0042]

【表 3】

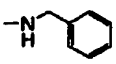
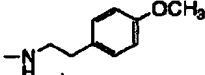
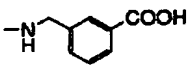
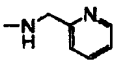



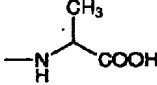
表 2 (続き)

R ¹	R ²
—FH ₂ C—(CH ₂) ₂ —	—N— 
”	—N— 
”	—N— 
”	—N— 
—FH ₂ C—(CH ₂) ₄ —	—NH ₂
”	—NHC ₂ H ₅
”	—N(CH ₃) ₂
”	—N— 
”	—N— 
”	—N— 
”	—N— 

【0043】

【表4】

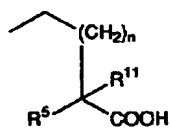
表 2 (続き)


R ¹	R ²
FH ₂ C—(CH ₂) ₄ —	
”	
”	
”	
”	
”	
”	
”	

【0044】一般式 (X) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、以下の表 3 および表 4 に

示される化合物および、実施例の化合物が挙げられる。
【表 5】

表 3




n	R ¹¹	R ⁵
0	H	FM ₂ C—(CH ₂) ₄ —
0	H	FM ₂ C—(CH ₂) ₅ —
0	H	FM ₂ C—(CH ₂) ₆ —
0	H	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₂ —
0	H	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₃ —
0	H	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₄ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —O—
0	H	H ₃ CO—(CH ₂) ₄ —
0	H	 —(CH ₂) ₂ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —
0	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
0	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —
0	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —

【0045】

【表6】

表 3 (続き)

n	R ¹¹	R ⁸
1	Cl	FH ₂ C—(CH ₂) ₄ —
1	Cl	FH ₂ C—(CH ₂) ₅ —
1	Cl	FH ₂ C—(CH ₂) ₆ —
1	Cl	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₂ —
1	Cl	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₃ —
1	Cl	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₄ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —O—
1	Cl	H ₃ CO—(CH ₂) ₄ —
1	Cl	 —(CH ₂) ₂ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —CH =
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —CH =
1	H	H ₃ C—CH=CH —
1	H	H ₂ C=CH —(CH ₂) ₅ —
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —

【0046】

【表7】



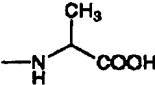
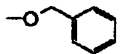
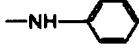
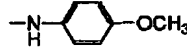
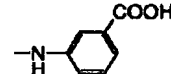
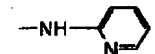
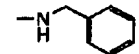
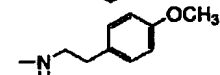
表 4

R ⁵	R ⁶
H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	
"	
"	
"	
"	
"	
"	
"	
"	
"	
"	

【0047】

【表8】

表4 (続き)

R ⁵	R ⁶
H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	—N 
•	—N 
•	—N 
H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	—N(CH ₃) ₂
•	—O 
•	—NH 
•	—N 
•	—N 
•	—NH 
•	—N 
•	—N 

【0048】

【表9】

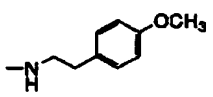
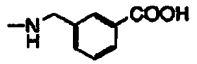
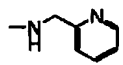
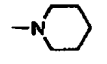
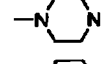
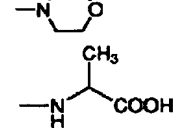
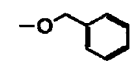

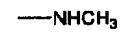
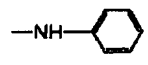

表 4 (続き)

R ⁵	R ⁶
♦	
♦	
♦	
♦	
H ₃ C-(CH ₂) ₆ -	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	

[0049]

【表 10】

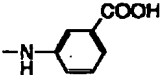
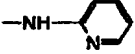
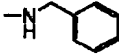
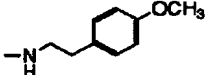
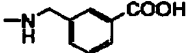
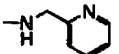



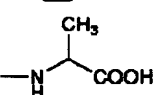
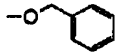

表 4 (続き)

R ⁵	R ⁶
H ₃ C-(CH ₂) ₆ —	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
FH ₂ C-(CH ₂) ₄ —	
♦	
♦	
♦	
♦	

[0050]

【表 1 1】






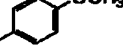
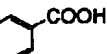





表 4 (續)

R ⁵	R ⁶
FH ₂ C-(CH ₂) ₄ -	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
♦	
FH ₂ C-(CH ₂) ₈ -	
♦	

[0051]

[表 12]

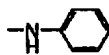
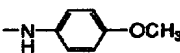
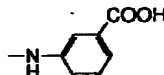
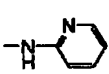
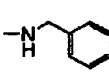
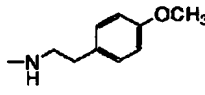
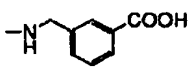
表 4 (続き)

R ⁵	R ⁶
—FH ₂ C—(CH ₂) ₆ —	—NHCH ₃
〃	—NH— 
〃	—NH—  —OCH ₃
〃	—NH—  —COOH
〃	—NH— 
〃	—NH— 
〃	—NH—  —OCH ₃
〃	—NH—  —COOH
〃	—NH— 
〃	—N— 
〃	—N— 
〃	—N— 
〃	—NH— 

[0052]

【表13】

表4 (続き)

R ⁵	R ⁶
F ₃ C-CH ₂ —	—NH ₂
”	—NHC ₂ H ₅
”	—N(CH ₃) ₂
”	
”	
”	
”	
”	
”	
”	

【0053】

【表14】

表4 (続き)

R ⁶	R ⁶
F ₃ C-CH ₂ —	
〃	
〃	
〃	
〃	

【0054】本発明の薬剤では、個々の有効成分を単独で用いてもよいが、2種以上の有効成分を配合してひとつの製剤とすることもできる。本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、およびアルケニル基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニル基中の二重結合は、E、ZおよびE Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

【0055】一般式(I)で示される本発明化合物のうちR²がヒドロキシ基である化合物、または一般式(X)で示される化合物のうちR⁶がヒドロキシ基である化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0056】一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(X)で示される化合物の酸付加塩は、非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩の如き無機酸塩、または硝酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタ

ンスルホン酸塩、ベンゼルスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩の如き有機酸塩が挙げられる。

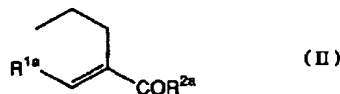
【0057】

【本発明化合物の製造方法】一般式(I)で示される本発明化合物は、

(i) 一般式(II)

【0058】

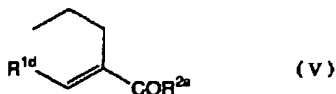
30 【化13】



【0059】(式中、R^{1a}は、1個の炭素原子にフッ素原子が1または2個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、R^{2a}はC1~4のアルコキシ基を表わす。)で示される化合物、または一般式(V)

40 【0060】

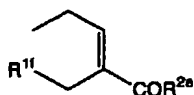
【化14】



【0061】(式中、R^{1d}は、1個の炭素原子にフッ素原子が3個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、R^{2a}は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(VIII)

50 【0062】

【化15】



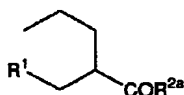
(VIII)

【0063】(式中、R^{1'}は、1個の炭素原子にフッ素原子が3個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、R^{2a}は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を接触水素添加反応に付すか、

(ii)一般式(I-a)

【0064】

【化16】



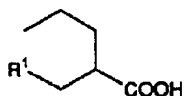
(I-a)

【0065】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルカリ加水分解するか、

(iii)一般式(I-b)

【0066】

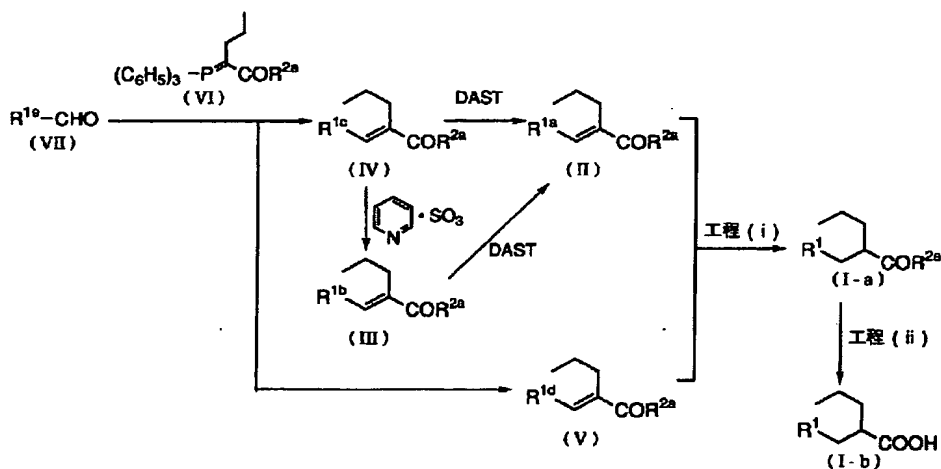
【化17】



(I-b)

【0067】(式中、R¹は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸クロライドとした後、(ii*)

反応工程式(A-1)



【0071】

【化20】

*i-1)一般式(A)

HNR³R⁴ (A)(式中、R³およびR⁴は前記と同じ意味を表わす。)

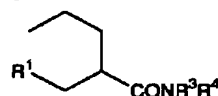
で示される化合物、または、(iii-2)一般式(H)

R^{2b}-OH (H)(式中、R^{2b}はフェニル基1個で置換されているC1-4アルキル基を表わす。)で示される化合物と反応させることにより製造することができる。また、一般式

(I)中、NR³R⁴がアミノ酸内のカルボキシル基がエステル化されていないアミノ酸残基を表わす化合物を製造する場合は、反応(iii-1)のアミド化反応で製造した一般式(I-c)

【0068】

【化18】



(I-c)

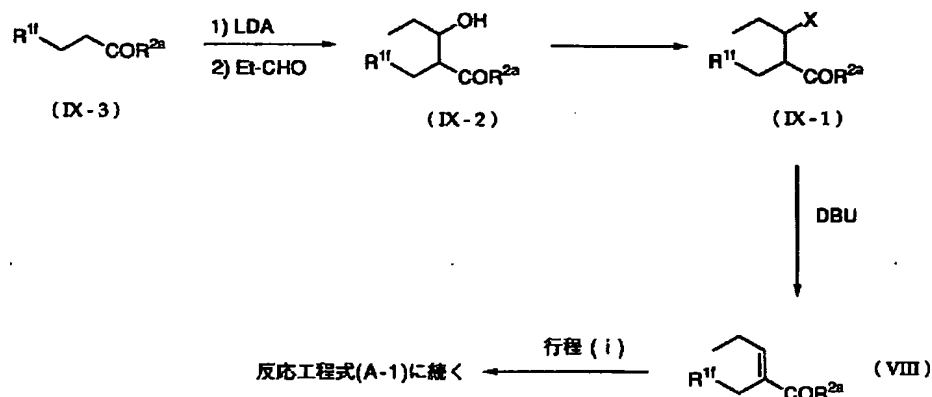
で示される化合物中、NR³R⁴がアミノ酸残基であって、基中のカルボキシル基がベンジルエステル化された化合物を接触水素添加反応に付すことにより製造することができる。

【0069】一般式(II)、(V)、(VIII)、(I-a)および(I-b)で示される化合物は次の反応工程式(A-1)および(A-2)に示される方法により製造することができる。

【0070】

【化19】

反応工程式 (A-2)

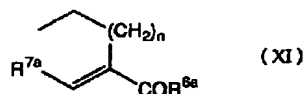


【0072】反応工程式中、 R^{1b} は、1個の炭素原子にケトン基が1個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、 R^{1c} は1個の炭素原子にヒドロキシ基が1個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、 R^{1d} は1個の炭素原子にヒドロキシ基が1個置換しているか、フッ素原子が3個置換しているC1~10のアルキル基を表わし、Xはメシレート、トシレート、ハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。また、DASTとはジエチルアミノスルファートリフルオリドを、LDAとはリチウムジイソプロピルアミドを、DBUとは1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0]-7-ウンデセンを意味する工程(i)の接触水素添加反応は公知であり、例えば、有機溶媒(テトラヒドロフラン

20 30 40 50
 工程(iii-2)の反応は公知であり、例えば、オキサリルクロライドを反応させた後、不活性有機溶媒 (THF、塩化メチレン、トルエン、ジエチルエーテル等) 中、式 $R^{2b}-OH$ (式中、 R^{2b} は前記と同じ意味を表わす。) で示される、相当するアルコールを用いて三級アミン (トリエチルアミン等) の存在下または非存在下 $0^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させる。本発明に用いられる一般式(X)で示される化合物は、(i)一般式(XI)

【0075】

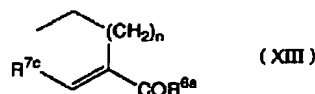
【化21】



【0076】(式中、 R^{7a} は式 $F-(CH_2)_m$ 。-基 (式中、 m は4~6の整数を表わす。) で示される基を表わし、 R^{6a} はC1~4のアルコキシ基を表わし、 n は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式(XIII)

【0077】

【化22】



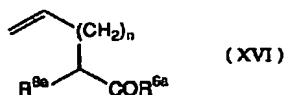
【0078】(式中、 R^{7c} は F 、 $C-CH_2$ -基、塩素原子1または2個で置換されているC2~10のアルキル基、またはC1~4のアルキル基、C3~7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基1または2個で置換されているC1~5のアルキル基を表わし、 R^{6a} と n は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を接触水素添加反応に付すか、(ii)一般式(XVI)

【0079】

【0073】工程(ii)のアルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (THF、ジオキサン、エタノール、メタノール、ジメトキシエタンまたはこれらの混合溶媒等) 中、アルカリ (水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等) の水溶液を用いて、 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。工程(iii-1)のアミド化反応は公知であり、例えば、オキサリルクロライドを反応させた後、不活性有機溶媒 (THF、塩化メチレン、トルエン、ジエチルエーテル等) 中、式 $HNR^3 R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同じ意味を表わす。) で示される、相当するアミンを用いて三級アミン (トリエチルアミン等) の存在下または非存在下 $0^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させる。

【0074】また、接触水素添加反応は前記と同様であ

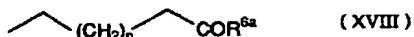
【化23】



【0080】(式中、R^{6a}はC3~10のアルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を接触水素添加反応に付すか、(iii)一般式

【0081】

【化24】



【0082】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(D)

R^{6b}-Br (D)

(式中、R^{6b}はC3~10のアルケニル基を表わす。)

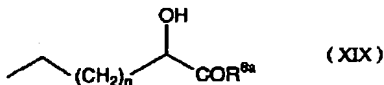
で示される化合物または一般式(E)

(R^{6c}-S)₂ (E)

(式中、R^{6c}はC2~10のアルキル基を表わす。)で示される化合物とを反応させるか、(iv)一般式(XIX)

【0083】

【化25】



【0084】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(F)

R^{6d}-I (F)

(式中、R^{6d}はC2~10のアルキル基を表わす。)で示される化合物とを反応させるか、(v)一般式(XX)

【0085】

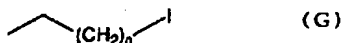
【化26】



【0086】(式中、R^{6e}はフェニル基、フェノキシ基またはC3~7のシクロアルキル基を表わし、R^{6a}は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、式(G)

【0087】

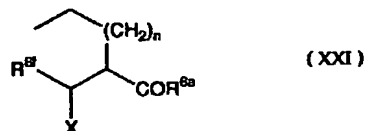
【化27】



【0088】(式中、nは前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とを反応させるか、(vi)一般式(XXI)

【0089】

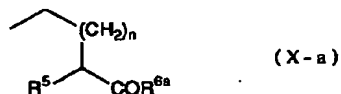
【化28】



【0090】(式中、R^{6f}はC2~9のアルキル基を表わし、Xはメシレート、トシレート、またはハロゲン原子を表わし、R^{6a}とnは前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を脱離反応に付すか、(vii)一般式(X-a)

【0091】

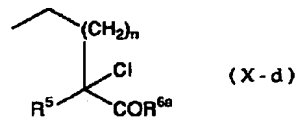
【化29】



【0092】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、四塩化炭素とを反応させるか、(viii)一般式(X-d)

【0093】

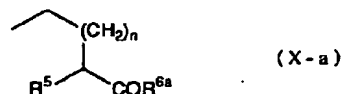
【化30】



【0094】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、還元反応および酸化反応に付すか、(ix)一般式(X-a)

【0095】

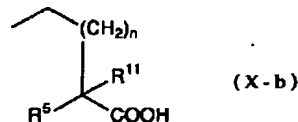
【化31】



【0096】(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアルカリ加水分解するか、(x)一般式(X-b)

【0097】

【化32】



【0098】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酸クロライドとした後、(x-1)一般式(B)

50 HNR⁹ R¹⁰ (B)

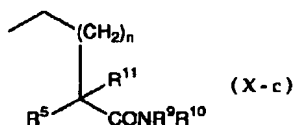
(式中、R⁹ およびR¹⁰は前記と同じ意味を表わす。)
で示される化合物、または(x-2)一般式 (J)



(式中、R^{6a}はフェニル基1個で置換されたC1-4アルキル基を表わす。)で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

【0099】また、一般式(X)中、NR⁹ R¹⁰がアミノ酸残基であって、基中のカルボキシル基がエステル化されていない化合物を製造する場合は、反応(x-1)のアミド化反応で製造した一般式(X-c)

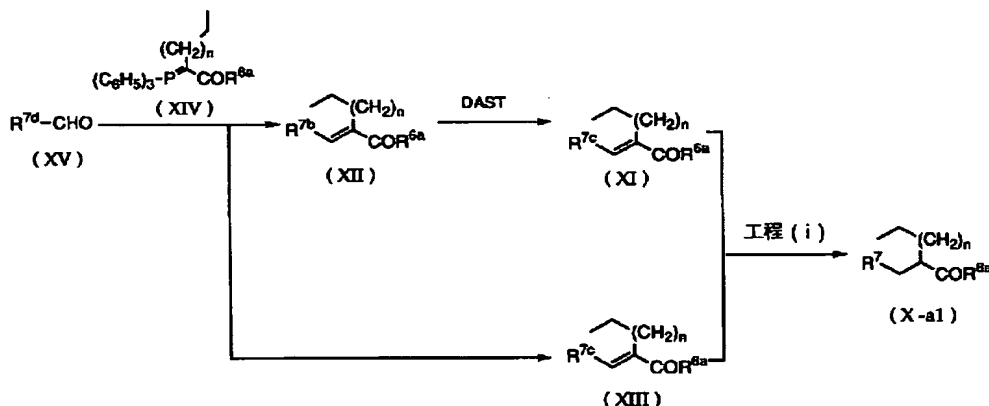
【0100】
【化33】



*【0101】(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物中、NR⁹ R¹⁰がアミノ酸残基であって、基中のカルボキシル基がベンジルエステル化された化合物を接触水素添加反応に付すことにより製造することができる。一般式(XI)、(XIII)、(XV1)、(XXI)、(X-a)、(X-b)、および(X-d)で示される化合物は、次の反応工程式(B-1)(B-2)および(B-3)に示される方法により製造することができる。

10 【0102】
【化34】

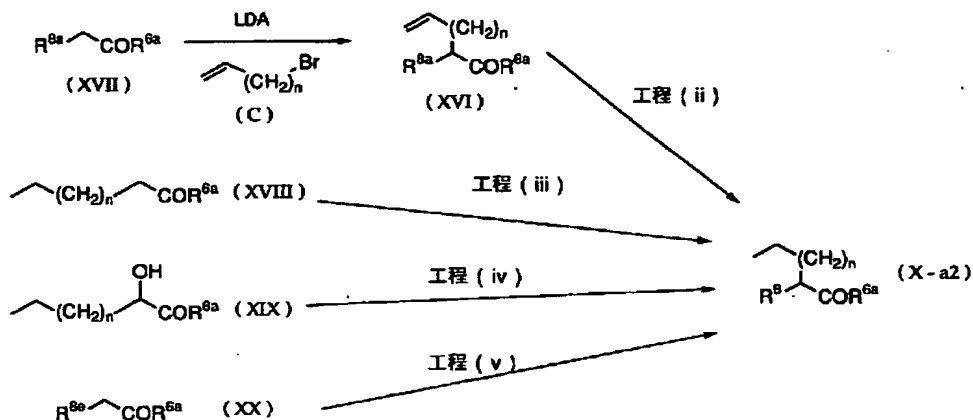
*
反応工程式 (B-1)



【0103】

【化35】

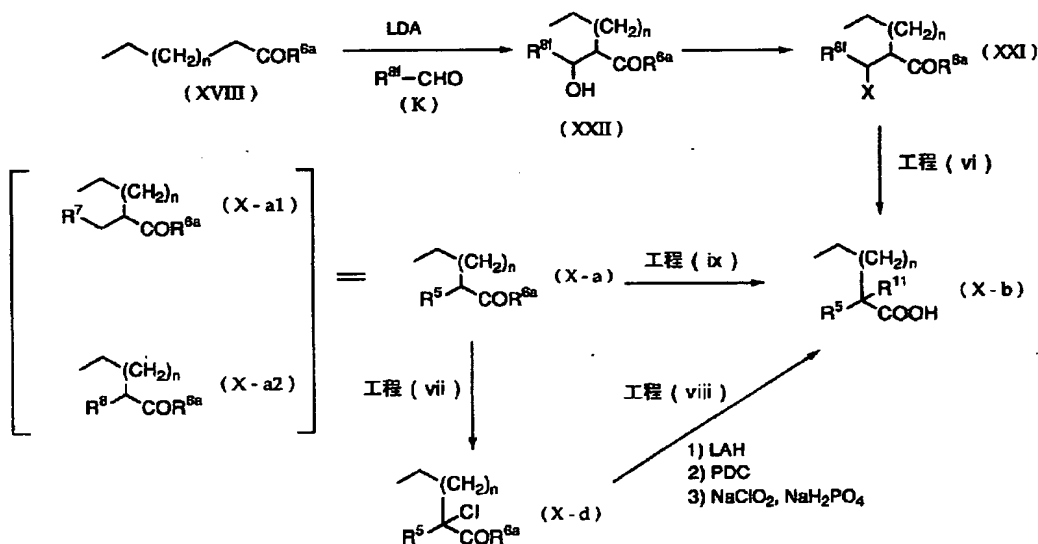
反応工程式 (B-2)



[0104]

* * [化36]

反応工程式 (B-3)



[0105] 反応工程式中、 R^{7a} は式 $HO-(CH_2)_n-$ (式中、 n は4~6の整数を表わす。)で示される基を表わし、 R^{7b} は式 $HO-(CH_2)_n-$ (式中、 n は前記と同じ意味を表わす。)で示される基、 F 、 $C-CH_2-$ 基、塩素原子1または2個で置換されているC2~10のアルキル基、またはC1~4のアルコキシ基、C3~7のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基1または2個で置換されているC1~5のアルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。また、DASTおよびLDAは前記と同じ意味を表わし、LAHとはリチウムアルミニウムヒドリドを、

40 PDCとはニクロム酸ピリジニウムを意味する。

[0106] 本明細書の各反応において、反応生成物は通常の前記の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0107]

50 【出発物質】本発明における出発物質および各試薬は、

53

それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。例えば、一般式 (VII) で示される化合物のうち、式

【0108】

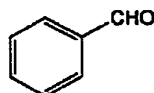
【化37】



【0109】で示される化合物は市販されている。また、一般式 (XV) で示される化合物のうち、式

【0110】

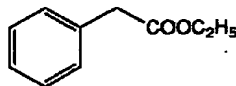
【化38】



【0111】で示される化合物は市販されている。また、一般式 (XX) で示される化合物のうち、式

【0112】

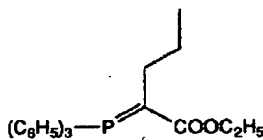
【化39】



【0113】で示される化合物は市販されている。また、一般式 (VI) で示される化合物のうち、式

【0114】

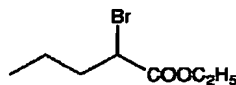
【化40】



【0115】で示される化合物は、例えば市販の

【0116】

【化41】



【0117】で示される化合物と、市販のトリフェニルホスホンを用いて公知の方法により製造することができる。また、2-プロピルペンタン酸およびその非毒性

54

塩の製造方法は、Physiol. Chem., 282, 137 (1947) および米国特許第 4127604号明細書に記載されている。

【0118】

【本発明化合物の薬理活性】一般式 (I) で示される本発明化合物および一般式 (X) で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの酸付加塩は、アストロサイトの機能改善作用を有しており、かつ毒性が非常に少ないことから、ヒトを含めた哺乳動物、特にヒトの脳機能改善剤として用いることができる。対象疾患としては、例えば、神経変性疾患 (例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、オリブ橋小脳萎縮症等)、脳卒中や脳外傷後の神経機能障害 (例えば、脱髄疾患 (多発性硬化症等)、脳腫瘍 (星状膠細胞腫等)、感染症 (髄膜炎、脳膿瘍、クロイツフェルドーヤコブ病、エイズ痴呆等) の疾患が挙げられる。例えば、実験室での実験では、次に示されるような結果を得た。

【0119】実験例1:アストロサイトの機能改善作用

【実験方法】アストロサイトの調製:新生ラット (1日令) から大脳を摘出し、髄膜剥離後フロスト付スライドガラスにて破壊した。0.25%トリプシンおよび0.02%DNase Iにて処理し、10%FCS-DMEMで懸濁液とし、遠心分離した。10%FCS-DMEMにて再懸濁後、ディッシュに分注し、37℃、5%CO₂の条件下で培養した。24時間後振盪洗浄により、非付着性細胞を除去した。なお、得られた細胞は95%以上がGFAP陽性細胞であった。

【0120】GFAP含量およびGABA_A受容体応答:アストロサイトの機能改善作用は、GFAP含量増大の抑制およびGABA_A受容体応答の低下抑制を指標にして評価した。すなわち、培養1日目にバルプロ酸ナトリウム塩を添加し、培養7日目に、パッチクランプ法にて膜電位固定下に、3×10⁻⁶M GABA投与によって惹起されるCl⁻電流を測定して、GABA応答の指標とした。さらに培養11日目に、GFAP含量をELISA法によって測定した。なお、実験に用いたバルプロ酸ナトリウム塩はSigma社から市販されているものを用いた。

【0121】【結果】結果を表5に示す。なお、GFAP含量は対照群に対する比で表示した。

【0122】

【表15】

表5: アストロサイトの機能改善作用

薬物	濃度 (μM)	GFAP含量 増加率 (%)	GABA _A 受容体応答 (pA: mean ± S.E.)
対照		100.0	80 ± 43
VPA*	0.3	30.8	254 ± 108
	1.0	36.3	432 ± 98
	3.0	44.3	1301 ± 156

* VPA: パルプロ酸ナトリウム塩

【0123】表5からわかるように、本発明に用いられるパルプロ酸ナトリウム塩は、アストロサイトのGABA_A受容体の応答低下を抑制し、リアクティブアストロサイトの指標となるGFAP含量を大幅に抑制している。このことから、パルプロ酸ナトリウム塩は、強力なアストロサイトの機能改善作用を有していることが確認された。

【0124】実験例2: リアクティブアストロサイトに対するGABA_A受容体の応答を回復する能力

【実験方法】実験例1と同様にして調製したアストロサ*20

*イトを培養し、14日目のリアクティブアストロサイトを継代し(10⁵ cells/dish)、該リアクティブアストロサイトを付着させた後、洗浄し、本発明に用いられる有効成分を含有する培地に置換した。継代後、14日目のGABA_A受容体応答を実験例1と同様にして測定した。

【結果】結果を表6および表7に示す。

【0125】

【表16】

表6

実施例番号	濃度 (μM)	GABA _A 受容体応答 (pA: mean ± S.E.)
対照		8 ± 6
2	0.3	188 ± 103
	1.0	628 ± 227
2(2)	0.1	114 ± 81
	0.3	527 ± 201
2(5)	3.0	326 ± 148
2(6)	0.3	184.0 ± 118.1
	3.0	528.0 ± 160.2
2(8)	1.0	470.6 ± 124.9
	3.0	808.6 ± 325.4
2(9)	0.3	236.4 ± 85.5
2(10)	0.3	800.0 ± 415.6
2(12)	1.0	672 ± 242
	3.0	1109 ± 227

【0126】

【表17】

表7

実施例 番号	濃度 (mM)	GABA _A 受容体応答 (pA: mean ± S.E.)
対照		8 ± 6
VPA*	0.3	37 ± 26
	1.0	193 ± 141
	3.0	1263 ± 303
7	0.3	213.1 ± 150.1
	1.0	661.7 ± 306.3
7(1)	0.3	260.0 ± 47.3
7(2)	0.3	730.0 ± 226.4
7(4)	0.3	183.0 ± 60.4
7(8)	1.0	59.0 ± 20.6
7(9)	0.3	512.1 ± 233.1
	3.0	226.3 ± 60.5
7(14)	3.0	285.7 ± 103.6
7(16)	0.3	105 ± 65
	1.0	417 ± 140
7(17)	0.3	259.0 ± 83.7
7(18)	1.0	658.6 ± 440.7
7(26)	3.0	344.7 ± 342.5
7(28)	3.0	122 ± 44
7(30)	0.3	233 ± 90
	1.0	675 ± 201
7(31)	0.3	51 ± 28
	1.0	565 ± 278
	3.0	590 ± 180
7(32)	0.1	48 ± 20
7(33)	0.03	40 ± 23
	0.1	237 ± 69
	0.3	1260 ± 521
7(37)	0.3	139 ± 52
	3.0	595 ± 190

【0127】

* * 【表18】

表7 (続き)

実施例 番号	濃度 (mM)	GABA _A 受容体応答 (pA: mean ± S.E.)
9	3.0	467 ± 187
11	0.3	35 ± 15
	1.0	190 ± 134
	3.0	281 ± 174
13	3.0	171 ± 55
2-PNA**	0.03	85 ± 41
	0.1	107 ± 50
	0.3	380 ± 124

* VPA : バルプロ酸ナトリウム塩

** 2-PNA : 2-プロピルノナン酸

表6および表7からわかるように、各有効成分は、一旦 ストロサイトに変換する能力を有していることを示して
消失したGABA_A応答を大幅に回復させている。この いる。

ことは、各有効成分がリアクティブアストロサイトをア 50 【0128】 実験例3 : 神経細胞-アストロサイト共存

培養による神経細胞死に対する抑制効果

〔実験方法〕 実験例1と同様に調製したアストロサイトを14日間培養した。培養したアストロサイト(3×10⁵ cells/well)に、胎生19日目のラット大脳より予め調製した神経細胞(3×10⁴ cells/well)を加えて培養した。培養経過中、神経細胞の生存率および神経突起伸長率について観察した。なお、バルプロ酸ナトリウム塩(3mM)はアストロサイトに神経細胞を加えると同時に添加し、以後、薬物(3mM)を含んだ培養液を3~4日ごとに交換した。

〔結果〕 結果を表8に示す。

〔0129〕

〔表19〕

表8：神経細胞死抑制効果

薬物	生存率(混合培養後22日目)
対照	<10%
VPA*	60~70%

* VPA：バルプロ酸ナトリウム塩

対象群の神経細胞はほとんどが死滅し、突起形成も認められなかったが、バルプロ酸ナトリウム塩処理群の神経細胞には著明な生存率および突起形成が認められた。

〔0130〕 実験例4：実験的脳虚血に対する効果

〔実験方法〕 実験的脳虚血モデルラットの作成：ラットの両側椎骨動脈をベントバルビタール麻酔下焼却閉塞した後7日間の回復期間をおいた。脳虚血は、無麻酔下に予め露出しておいた両側総頸動脈を20分間結紮し行なった。バルプロ酸ナトリウム塩の投与は、虚血再開通直後より300mg/kgの用量で1日1回、4日間計4回腹腔投与により行なった。虚血再開通後5および6日目に能動的条件回避実験を行なった。

〔0131〕 能動的条件回避実験：ステップアップ(step-up)型の明暗箱を用いて行なった。まず動物をドアを閉じた暗室に1分放置し、次にドアを10秒間開放した。この時動物が明室へ上がった場合を条件回避陽性とした。条件回避陰性の場合、ドアを閉じて10秒間、その後ドアを開けて50秒間2mAのフットショックを与えた。フットショックにより明室へ移動しなかった動物は、実験から除外した。この様な操作を30分間隔で1日5回、2日間計10回行なった。

〔0132〕 〔結果〕 結果を図1に示す。正常動物群は6.1±0.7回、偽処置群は4.8±0.8回の回避反応を示したが、虚血対照群は2.8±0.8回であった。しかし、バルプロ酸ナトリウム塩の投与により回避反応は5.3±0.8回を示し、虚血再開通による能動的条件回避反応獲得の障害を改善したことがわかる。

〔0133〕

〔毒性〕 本発明に含まれる各有効成分およびそれらの非毒性塩の毒性は非常に低いものであることが確認されて

いる。例えば、バルプロ酸ナトリウム塩をマウスに経口投与した時のLD50値は1700mg/kgである(Merk Index, 第11版, 1559頁)。従って、本発明に含まれる活性物質はいずれも医薬として使用するために十分安全であり、適していると判断できる。

〔0134〕

〔医薬品への適用〕 一般式(I)および(X)で示される化合物、それらの非毒性塩およびそれらの酸付加塩は、アストロサイトの機能改善作用を有しており、脳機能改善剤として有用であると考えられる。例えば、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、オリブ橋小脳萎縮症等)、脳卒中や脳外傷後の神経機能障害(例えば、脱髄疾患(多発性硬化症等)、脳腫瘍(星状膠細胞腫等)、感染症(髄膜炎、脳膿瘍、クロイツフェルト-ヤコブ病、エイズ痴呆等)等の治療および/または予防に有用であることが期待される。

〔0135〕 本発明に含まれる各有効成分およびその非毒性の塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人あたり、1回に1mg~1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または1回に100μg~100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与(好ましくは静脈内または脳室内投与)される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

〔0136〕 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤(乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミル酸マグネシウム等)と混合して用いられる。これらの組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム等)、崩壊剤(線維素グリコール酸カルシウム等)、溶解補助剤(アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等)や安定化剤(ヒト血清アルブミン、ラクトース等)を含有していてもよい。錠剤または丸剤は、必要により胃溶性または腸溶性物質(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)のフィルムで被覆していてもよい。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

61

【0137】経口投与のための液体組成物としては、溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。このような液体組成物においては、一般的に用いられる不活性な希釈剤（精製水、エタノール等）が含まれる。これらの組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味料、風味料、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、1種または2種以上の活性物質を含み、常法により処方されるスプレー剤が含まれる。スプレー剤は、不活性な希釈剤以外に安定化剤（亜硫酸ナトリウム等）や等張性を与えるための緩衝剤（塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸等）を含有していてもよい。スプレー剤の製造には、例えば米国特許2868691号、同3095355号明細書記載の方法を用いることができる。

【0138】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射剤においては、1種または2種以上の活性物質が少なくとも1種の不活性な水溶性の希釈剤（注射用蒸留水、生理食塩水等）や不活性な非水溶性の希釈剤（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80（登録商標）等）と混合して用いられている。これらの注射剤は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリビニルピロリドン等）のような補助剤を含有していてもよい。

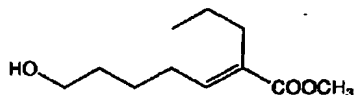
【0139】これらは、通常、ろ過（バクテリア保留フィルター等）、殺菌剤の配合または照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

【0140】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所を示されているカッコ内の溶媒は使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を示す。特別の記載がない場合には、NMRは重メタノールで測定し、IRは液膜法で測定している。

【0141】参考例1

【化42】



【0142】5-ヒドロキシペンタナール (1.00g) のベンゼン溶液 (15ml) に、アルゴン気流下、(1-メトキシカルボニル-1-ブチリデン) トリフェニルホ

10

20

30

40

50

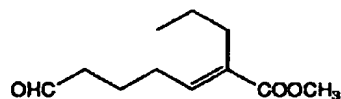
62

スホラン (5.52g) を加えて、80℃で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (1.17g) を得た。

TLC：Rf 0.42（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）。

【0143】参考例2

【化43】

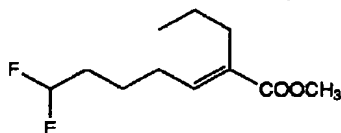


【0144】参考例1で製造した化合物 (389mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) に、アルゴン気流下、ジメチルスルホキシド (5ml)、トリエチルアミン (3ml) およびスルファートリオキサイドピリジン錯体 (619mg) を順次加えて、室温で40分間攪拌した。反応溶液をエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル=7：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (268mg) を得た。

TLC：Rf 0.55（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）。

【0145】参考例3

【化44】

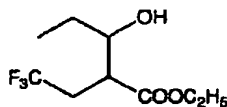


【0146】ジエチルアミノスルファートリフルオリド (DAST) (393μl) の無水ジクロロメタン溶液 (2ml) に、アルゴン気流下、参考例2で製造した化合物 (268mg) の無水ジクロロメタン溶液 (2ml) を-78℃で滴下した。混合物を0℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (275mg) を得た。

TLC：Rf 0.49（ヘキサン：酢酸エチル=10：1）。

【0147】参考例4

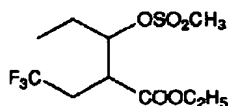
【化45】



【0148】テトラヒドロフラン (THF) (6ml) を -78°C に冷却し、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) のTHF溶液 (2.94ml) を加え、攪拌した。混合溶液に、4, 4, 4-トリフルオロブタン酸エチルエステル (1.00g) を加え、 -78°C で20分間攪拌した。混合物にプロパナール (0.47ml) を滴下し、 -78°C で15分間攪拌した。反応溶液を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=5:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (875mg) を得た。

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル=5:1)。

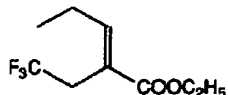
【0149】参考例5
【化46】



【0150】参考例4で製造した化合物 (875mg) をジクロロメタン (10ml) とトリエチルアミン (1ml) の混合溶液に溶解し、 0°C に冷却した。混合物に、メタンスルホニルクロライド (0.446ml) を滴下し、 0°C で30分間攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (540mg) を得た。

TLC : Rf 0.33 (ヘキサン：酢酸エチル=2:1)。

【0151】参考例6
【化47】

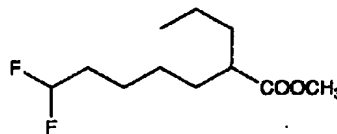


【0152】参考例5で製造した化合物 (540mg) のベンゼン溶液 (6ml) に、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデゼン (DBU) (1ml) を加え、2時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を2N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減

圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=30:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (335mg) を得た。

TLC : Rf 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル=5:1)。

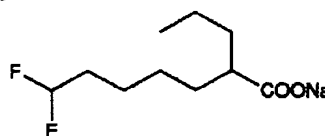
【0153】実施例1
【化48】



【0154】参考例3で製造した化合物 (275mg) のエタノール溶液 (3ml) に、アルゴン気流下、10%パラジウム炭素 (30mg) を加え、水素気流下、室温で8時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.62 (ヘキサン：酢酸エチル=10:1)。

【0155】実施例2
【化49】



【0156】実施例1で製造した化合物のエタノール溶液 (8ml) に、5N水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加えて 70°C で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=5:1~2:1) で精製し、フリーのカルボン酸体 (238mg) を得た。このエタノール溶液 (5ml) に1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.06ml) を加え、溶液を濃縮して下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.21 (n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1) ;

IR : ν 3392, 2935, 2871, 1557, 1456, 1416, 1318, 1173, 1123, 1058 cm^{-1} ;

NMR : δ 5.87(1H, tt), 2.22(1H, m), 1.98-1.23(12H, m), 0.94(3H, t)。

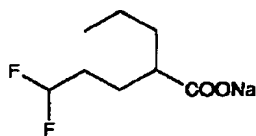
【0157】実施例2 (1) ~ 2 (10)

相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→実施例1→実施例2または参考例1→参考例3→実施例1→実施例2または参考例1→実施例1→実施例2と同様に操作して、次に示す本発明化合物を得た。

【0158】実施例2 (1)

65

【化50】



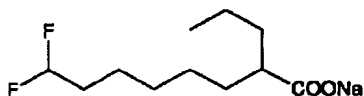
【0159】TLC: Rf 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

IR (KBr): ν 3436, 2963, 2937, 2875, 1639, 1558, 1495, 1412, 1326, 1195, 1123, 1048, 964, 583 cm^{-1} ;

NMR: δ 5.89(1H, tt), 2.23(1H, m), 2.0-1.2(8H, m), 0.95(3H, t).

【0160】実施例2(2)

【化51】



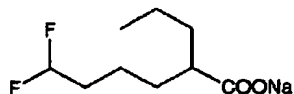
【0161】TLC: Rf 0.01 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1);

IR: ν 3366, 2934, 2863, 1557, 1416, 1124, 1032 cm^{-1} ;

NMR: δ 5.87(1H, tt), 2.23(1H, m), 2.00-1.20(14H, m), 0.94(3H, t).

【0162】実施例2(3)

【化52】



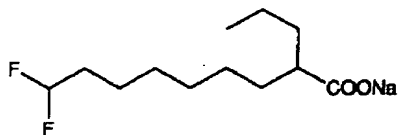
【0163】TLC: Rf 0.64 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

IR (KBr): ν 3401, 2874, 1564, 1447, 1417, 1380, 1320, 1182, 1121, 1048, 1005, 835, 755, 559, 427 cm^{-1} ;

NMR: δ 5.87(1H, tt), 2.24(1H, m), 2.00-1.20(10H, m), 0.95(3H, t).

【0164】実施例2(4)

【化53】



【0165】TLC: Rf 0.55 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

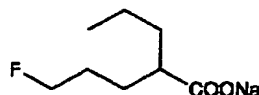
IR: ν 3368, 2932, 2860, 1556, 1445, 1418, 1124, 1039, 859, 727 cm^{-1} ;

66

NMR: δ 5.87(1H, tt), 2.22(1H, m), 2.00-1.20(16H, m), 0.94(3H, t).

【0166】実施例2(5)

【化54】



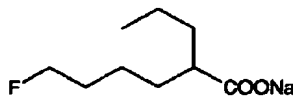
【0167】TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

IR (KBr): ν 3651, 3436, 2961, 2936, 2874, 1640, 1553, 1458, 1412, 1322, 1113, 1021, 935, 563 cm^{-1} ;

NMR: δ 4.40(2H, dtd), 2.21(1H, m), 1.85-1.25(8H, m), 0.91(3H, t).

【0168】実施例2(6)

【化55】



20

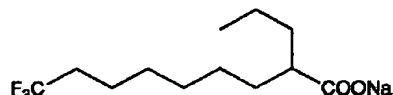
【0169】TLC: Rf 0.61 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

IR (KBr): ν 3402, 2935, 2873, 1561, 1459, 1415, 1321, 1112, 1037, 750, 560 cm^{-1} ;

NMR: δ 4.43(2H, td), 2.23(1H, m), 1.90-1.20(10H, m), 0.95(3H, t).

【0170】実施例2(7)

【化56】



30

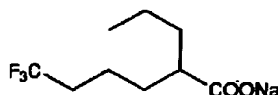
【0171】TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

IR (KBr): ν 3436, 2936, 2862, 1556, 1467, 1443, 1418, 1390, 1337, 1257, 1211, 1178, 1145, 1041, 837, 728, 656, 567 cm^{-1} ;

40 NMR: δ 2.33-1.94(3H, m), 1.67-1.18(6H, m), 0.90(3H, t).

【0172】実施例2(8)

【化57】



【0173】TLC: Rf 0.36 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

50 IR (KBr): ν 3401, 2982, 2937, 1561, 1466,

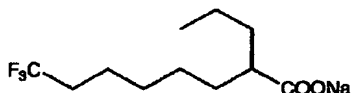
67

1446, 1418, 1392, 1360, 1311, 1257, 1209, 1153, 1097, 1041, 1017, 926, 846, 756, 656, 551, 422 cm⁻¹;

NMR : δ 2.30-1.90(3H, m), 1.75-1.15(8H, m), 0.91(3H, t).

【0174】実施例2(9)

【化58】



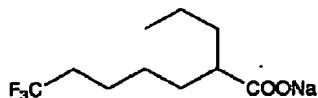
【0175】TLC : R f 0.49 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3431, 2937, 2863, 1639, 1554, 1460, 1443, 1415, 1390, 1319, 1257, 1190, 1146, 1037, 838, 656 cm⁻¹ ;

NMR : δ 2.35-1.95(3H, m), 1.70-1.10(12H, m), 0.90(3H, t) .

【0176】実施例2(10)

【化59】



【0177】TLC : R f 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3436, 2937, 2876, 1736, 1555, 1459, 1420, 1390, 1336, 1256, 1200, 1148, 1083, 1026, 839, 656 cm⁻¹ ;

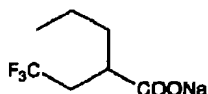
NMR : δ 2.30-1.95(3H, m), 1.74-1.46(10H, m), 0.90(3H, t).

【0178】実施例2(11~12)

参考例6で製造した化合物、あるいは相当する化合物を用いて、参考例4→参考例5→参考例6と同様に操作して得られた化合物を用いて、実施例1→実施例2と同様に操作して、次に示す本発明化合物を得た。

【0179】実施例2(11)

【化60】



【0180】TLC : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3436, 2965, 2879, 1572, 1439, 1416, 1377, 1328, 1254, 1158, 1117, 1083, 995, 957, 866, 830, 743, 660, 625, 592, 515 cm⁻¹ ;

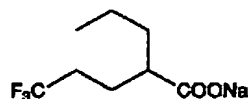
NMR : δ 2.73-2.40(2H, m), 2.25-1.94(1H, m), 1.70-1.25(4H, m), 0.92(3H, t).

【0181】実施例2(12)

50

68

【化61】



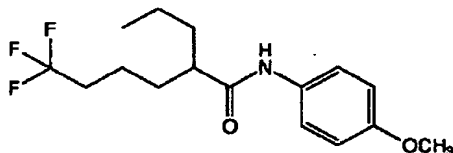
【0182】TLC : R f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3431, 2960, 2876, 1562, 1460, 1418, 1389, 1340, 1306, 1257, 1227, 1155, 1099, 1051, 985, 907, 858, 572 cm⁻¹ ;

NMR : δ 2.30-1.90(3H, m), 1.80-1.20(6H, m), 0.92(3H, t).

【0183】実施例3

【化62】



20

【0184】実施例2(8)で製造した化合物のフリーのカルボン酸化合物(0.5g)に室温でオキサリクロライド(1.85ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酸クロライドを得た。4-メトキシアニリン(218mg)およびトリエチルアミン(1ml)のジエチルエーテル溶液(10ml)に、0℃で酸クロライドのエーテル溶液(2ml)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル(10:1)の混合溶液で再結晶し、下記の物性値を有する標題化合物(412mg)を得た。

【0185】TLC : R f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3449, 3243, 2951, 2870, 1655, 1603, 1546, 1515, 1459, 1445, 1417, 1393, 1364, 1321, 1286, 1252, 1212, 1199, 1182, 1144, 1131, 1093, 1036, 832, 741, 656, 558, 529, 430 cm⁻¹ ;

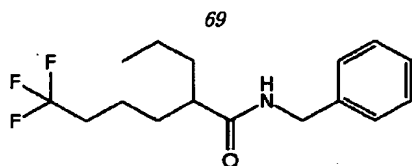
NMR (CDCl₃ + CD₃OD) : δ 7.46(2H, d), 6.86(2H, d), 3.80(3H, s), 2.38-1.95(3H, m), 1.85(8H, m), 0.92(3H, t) .

【0186】実施例3(1)~(5)

実施例3において、4-メトキシアニリンの代わりに相当する化合物を用いて、実施例3と同様に操作するか、実施例3→実施例1と同様に操作して、次に示す化合物を得た。

【0187】実施例3(1)

【化63】



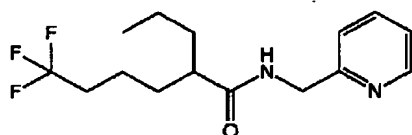
【0188】TLC: Rf 0.63 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

IR (KBr): ν 3280, 3090, 2955, 2875, 1640, 1553, 1498, 1459, 1393, 1357, 1286, 1255, 1220, 1206, 1155, 1136, 1098, 1045, 1027, 1004, 836, 743, 693, 658, 580, 539, 491, 426 cm^{-1} ;

NMR: δ 7.45-7.10(5H, m), 5.90-5.60(1H, br), 4.45(2H, d), 2.20-1.85(3H, m), 1.80-1.10(8H, m), 0.90(3H, t).

【0189】実施例3(2)

【化64】



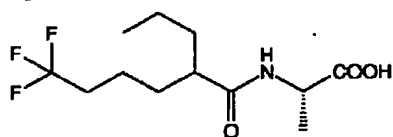
【0190】TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール=10:1);

IR (KBr): ν 3293, 3253, 3189, 3133, 2955, 2875, 1660, 1603, 1547, 1484, 1467, 1413, 1396, 1329, 1298, 1261, 1201, 1147, 1098, 1053, 1021, 942, 887, 813, 747, 712, 636 cm^{-1} ;

NMR: δ 8.56(1H, d), 8.35(1H, d), 8.21(1H, dd), 7.61(1H, s), 7.30(1H, dd), 2.35-1.90(3H, m), 1.90-1.20(8H, m), 0.93(3H, t);

【0191】実施例3(3)

【化65】



【0192】TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール=10:1);

比旋光度: $[\alpha]_D -25.39^\circ$ ($c=1.01$, エタノール);

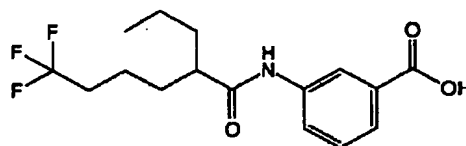
IR (KBr): ν 3293, 3089, 2940, 2878, 1719, 1646, 1547, 1466, 1397, 1377, 1360, 1327, 1287, 1260, 1222, 1210, 1132, 1054, 1025, 946, 837, 659, 592, 422 cm^{-1} ;

NMR: δ 9.20-8.60(1H, br), 6.40-6.00(1H, br), 4.75-4.40(1H, br), 2.30-1.10(11H, br), 1.00-0.85(3H, br).

【0193】実施例3(4)

70

【化66】



【0194】TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール=10:1);

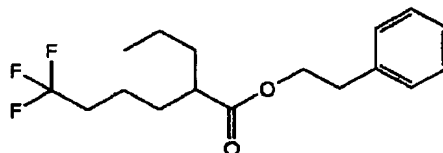
IR (KBr): ν 3302, 2960, 2876, 2664, 1694, 1661, 1591, 1552, 1451, 1414, 1359, 1288, 1257, 1194, 1148, 1093, 1050, 1016, 948, 911, 815, 756, 685, 665, 564 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3 + CD_3OD): δ 8.07(1H, dd), 7.98(1H, d), 7.78(1H, dd), 7.41(1H, t), 2.42-1.90(3H, m), 1.85-1.15(8H, m), 0.93(3H, t).

【0195】実施例3(5)

【化67】

20



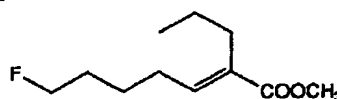
【0196】TLC: Rf 0.54 (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

IR (KBr): ν 3031, 2960, 2875, 1733, 1498, 1456, 1392, 1256, 1210, 1148, 748, 700 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): δ 7.30-7.19(5H, m), 4.32(2H, t), 2.94(2H, t), 2.40-2.25(1H, m), 2.10-1.85(2H, m), 1.80-1.10(8H, m), 0.86(3H, t).

【0197】参考例7

【化68】

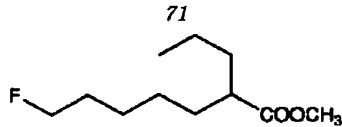


【0198】DAST (316 μl) の無水ジクロロメタン溶液 (2 ml) に、アルゴン気流下、参考例1で製造した化合物 (400 mg) の無水ジクロロメタン溶液 (2 ml) を -78°C で滴下した。混合物を 0°C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (132 mg) を得た。

TLC: Rf 0.67 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)。

【0199】実施例4

50 【化69】

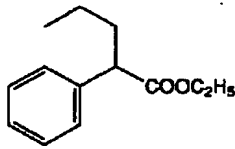


【0200】参考例7で製造した化合物(132mg)のエタノール溶液(2ml)に、アルゴン気流下、10%パラジウム炭素(10mg)を加え、水素気流下、室温で2時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を減圧下濃縮して下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)。

【0201】実施例5

【化70】

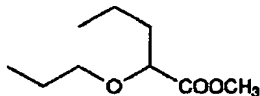


【0202】ジイソプロピルアミン(1.3ml)の無水テトラヒドロフラン溶液(10ml)に、アルゴン気流下、0℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(4.6ml)を滴下し、30分間攪拌した。反応溶液にフェニル酢酸エチルエステル(1.00g)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)を-78℃で滴下し、40分間攪拌した。反応溶液に1-ヨードプロパン(1.24g)のテトラヒドロフラン溶液(2ml)とヘキサメチルホスホルアミド(2ml)の混合溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン: 酢酸エチル=40:1)で精製し、以下の物性値を有する標題化合物(788mg)を得た。

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)。

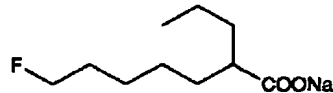
【0203】実施例6

【化71】



【0204】2-ヒドロキシペンタン酸メチルエステル(1300mg)のジメチルホルムアミド溶液(3ml)に、アルゴン気流下、0℃で水素化ナトリウム(109mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1-ヨードプロパン(266μl)を加え、8時間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減

10



20

【0205】実施例7
【化72】

【0206】実施例4で製造した化合物のエタノール溶液(2ml)に、5N水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン: 酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、フリーのカルボン酸体(112mg)を得た。このエタノール溶液(2ml)に、1N水酸化ナトリウム水溶液(534μl)を加え、濃縮して下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC: Rf 0.12 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) ;

IR: ν 3368, 2934, 2862, 1557, 1455, 1417, 1318, 1044, 749 cm^{-1} ;

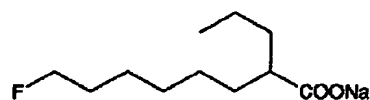
NMR: δ 4.43(2H, td), 2.23(1H, m), 1.85-1.20(12H, m), 0.94(3H, t)。

【0207】実施例7(1)~7(22)

30 相当するアルデヒドを用いて、参考例1→参考例4→実施例4→実施例7または参考例1→実施例4→実施例7と同様に操作して、次に示す化合物を得た。

【0208】実施例7(1)

【化73】



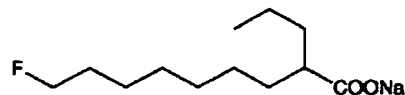
40

【0209】TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

NMR: δ 4.43(2H, td), 2.23(1H, m), 1.89-1.22(14H, m), 0.95(3H, t)。

【0210】実施例7(2)

【化74】

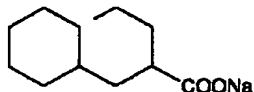


50

73

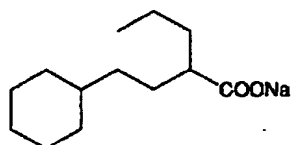
【0211】TLC: Rf 0.74 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);
NMR: δ 4.43(2H, td), 2.22(1H, m), 1.85-1.20(16H, m), 0.94(3H, t).

【0212】実施例7(3)
【化75】



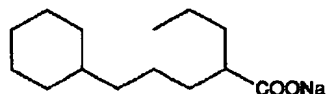
【0213】TLC: Rf 0.33 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);
NMR: δ 2.32(1H, m), 1.97-1.80(1H, br), 1.77-1.03(14H, m), 1.00-0.70(5H, m).

【0214】実施例7(4)
【化76】



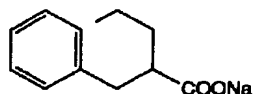
【0215】TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);
NMR: δ 2.13(1H, m), 1.80-1.05(17H, m), 1.00-0.73(5H, m).

【0216】実施例7(5)
【化77】



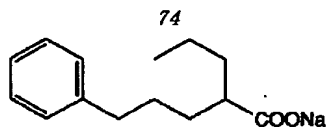
【0217】TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);
NMR: δ 2.17(1H, m), 1.78-1.05(19H, m), 1.00-0.70(5H, m).

【0218】実施例7(6)
【化78】



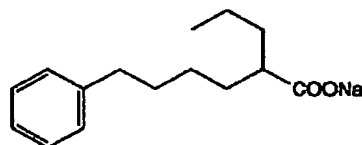
【0219】TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);
NMR: δ 7.30-7.05(5H, m), 3.00-2.85(1H, m), 2.70-2.40(2H, m), 1.70-1.10(4H, m), 0.87(3H, t).

【0220】実施例7(7)
【化79】



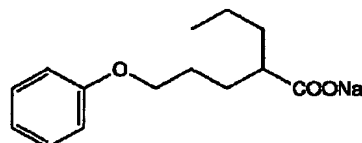
【0221】TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);
NMR: δ 7.30-7.00(5H, m), 2.60(2H, t), 2.21(1H, m), 1.75-1.15(8H, m), 0.89(3H, t).

【0222】実施例7(8)
10 【化80】



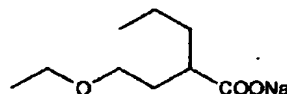
【0223】TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);
NMR: δ 7.35-7.00(5H, m), 2.58(2H, t), 2.30-2.05(1H, m), 1.80-1.10(10H, m), 0.89(3H, t).

【0224】実施例7(9)
20 【化81】



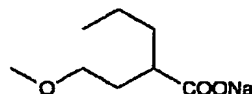
【0225】TLC: Rf 0.21 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);
NMR: δ 7.20(2H, m), 6.92(3H, m), 3.99(2H, m), 2.27(1H, m), 1.89-1.31(8H, m), 0.95(3H, m).

【0226】実施例7(10)
30 【化82】



【0227】TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);
NMR: δ 3.55-3.35(4H, m), 2.36-2.15(1H, m), 1.95-1.23(6H, m), 1.16(3H, t), 0.91(3H, t).

【0228】実施例7(11)
40 【化83】



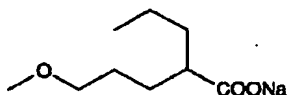
【0229】TLC: Rf 0.16 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);
50

75

NMR: δ 3.40(2H, t), 3.29(3H, s), 2.35-2.15(1H, br), 1.92-1.20(6H, m), 0.91(3H, t)。

【0230】実施例7(12)

【化84】

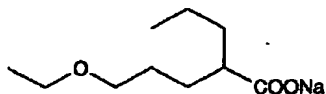


【0231】TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;

NMR: δ 3.50-3.20(5H, m), 2.30-2.05(1H, br), 1.75-1.15(8H, m), 0.90(3H, t)。

【0232】実施例7(13)

【化85】

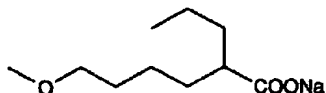


【0233】TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;

NMR: δ 3.55-3.38(4H, m), 2.30-2.08(1H, m), 1.70-1.20(8H, m), 1.16(3H, t), 0.90(3H, t)。

【0234】実施例7(14)

【化86】

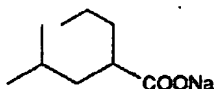


【0235】TLC: Rf 0.32 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) ;

NMR: δ 3.45-3.30(2H, m), 3.30(3H, s), 2.30-2.05(1H, m), 1.70-1.15(10H, m), 0.95-0.80(3H, br)。

【0236】実施例7(15)

【化87】

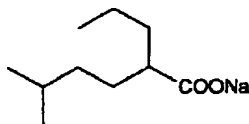


【0237】TLC: Rf 0.22 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) ;

NMR: δ 2.32(1H, m), 1.74-1.02(7H, m), 0.92(9H, m)。

【0238】実施例7(16)

【化88】



【0239】TLC: Rf 0.38 (n-ヘキサン: 酢酸

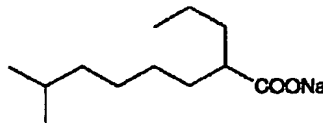
10

エチル=4:1) ;

NMR: δ 2.15(1H, m), 1.70-1.10(9H, m), 1.00-0.75(9H, m)。

【0240】実施例7(17)

【化89】

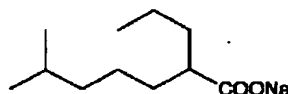


【0241】TLC: Rf 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

NMR: δ 2.25-2.08(1H, m), 1.65-1.05(13H, m), 0.90(3H, t), 0.87(6H, d)。

【0242】実施例7(18)

【化90】



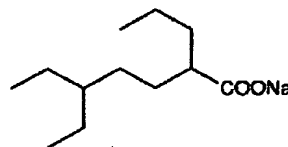
20

【0243】TLC: Rf 0.35 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

NMR: δ 2.30-2.05(1H, m), 1.67-1.07(11H, m), 0.90(3H, t), 0.87(6H, d)。

【0244】実施例7(19)

【化91】



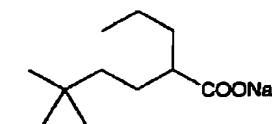
30

【0245】TLC: Rf 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) ;

NMR: δ 2.22-2.05(1H, m), 1.65-1.05(13H, m), 0.88(3H, t), 0.85(6H, t)。

【0246】実施例7(20)

【化92】



40

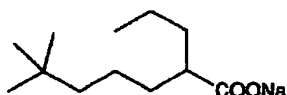
【0247】TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) ;

NMR: δ 2.20-2.00(1H, br), 1.65-1.10(8H, m), 0.95-0.80(12H, m)。

【0248】実施例7(21)

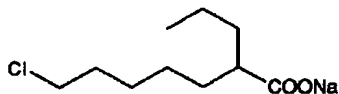
【化93】

77



【0249】TLC: Rf 0.53 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);
NMR: δ 2.24(1H, m), 1.70-1.13(10H, m), 0.92(12H, m)。

【0250】実施例7(22)
【化94】

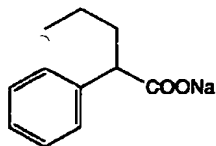


【0251】TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=10:1);
NMR: δ 3.53(2H, t), 2.28-2.10(1H, m), 2.85-1.20(12H, m), 0.90(3H, t)。

【0252】実施例7(23)~(33)

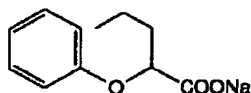
実施例5で製造した化合物、または実施例5においてフェニル酢酸エチルエステルの代わりに相当する酢酸エステルを用いて実施例5と同様の操作をして得られた化合物、または実施例5においてフェニル酢酸エチルエステルの代わりに相当するペンタン酸エステルを用い、1-ヨードプロパンの代わりに相当する化合物を用いて実施例5と同様の操作をして得られた化合物を用いて実施例7と同様に操作するか、実施例5中、フェニル酢酸の代わりに相当するカルボン酸エステルを用い、1-ヨードプロパンの代わりに3-ブロモ-1-プロペンを用いて実施例5→実施例4→実施例7と同様に操作して次に示す化合物を得た。

【0253】実施例7(23)
【化95】



【0254】TLC: Rf 0.27 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);
NMR: δ 7.40(2H, m), 7.20(3H, m), 3.45(1H, m), 2.00(1H, m), 1.65(1H, m), 1.30(2H, m), 0.95(3H, t)。

【0255】実施例7(24)
【化96】



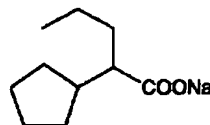
50

78

【0256】TLC: Rf 0.12 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR: δ 7.20(2H, m), 6.90(3H, m), 4.35(1H, m), 1.90(2H, m), 1.55(2H, m), 0.95(3H, m)。

【0257】実施例7(25)
【化97】

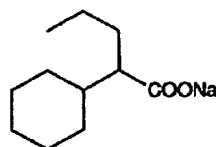


10

【0258】TLC: Rf 0.24 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1);

NMR: δ 2.05-1.02(14H, m), 0.92(3H, t)。

【0259】実施例7(26)
【化98】

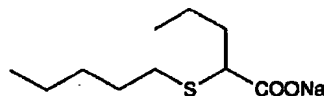


20

【0260】TLC: Rf 0.5 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR: δ 2.04-1.00(16H, m), 0.94(3H, t)。

【0261】実施例7(27)
【化99】

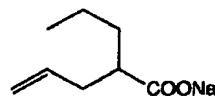


30

【0262】TLC: Rf 0.56 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR: δ 3.24(1H, dd), 2.63(1H, t), 2.60(1H, t), 1.90-1.30(10H, m), 0.97(3H, t), 0.94(3H, t)。

【0263】実施例7(28)
【化100】

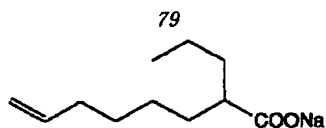


40

【0264】TLC: Rf 0.11 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10:1);

NMR: δ 5.85(1H, m), 4.98(2H, m), 2.50-2.00(3H, m), 1.20-1.70(4H, m), 0.93(3H, m)。

【0265】実施例7(29)
【化101】

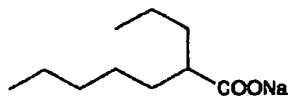


【0266】TLC: Rf 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR: δ 5.80(1H, m), 5.03-4.90(2H, m), 2.27-1.95(3H, m), 1.65-1.15(10H, m), 0.89(3H, t).

【0267】実施例7(30)

【化102】

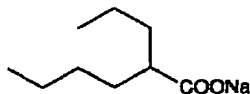


【0268】TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

NMR: δ 2.19(1H, m), 1.65-1.12(12H, m), 0.90(3H, t), 0.89(3H, t).

【0269】実施例7(31)

【化103】

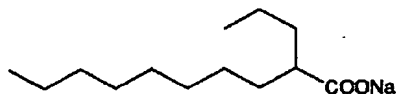


【0270】TLC: Rf 0.37 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

NMR: δ 2.30-2.07(1H, m), 1.65-1.10(10H, m), 0.95-0.75(6H, m).

【0271】実施例7(32)

【化104】

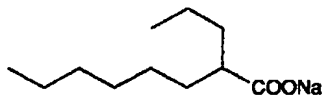


【0272】TLC: Rf 0.31 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1);

NMR: δ 2.27-2.08(1H, m), 1.65-1.15(18H, m), 0.95-0.85(6H, m).

【0273】実施例7(33)

【化105】



【0274】TLC: Rf 0.50 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR: δ 2.25(1H, m), 1.70-1.20(14H, m), 0.93(6H, m).

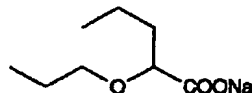
【0275】実施例7(34)~(38)

実施例6で製造した化合物、または実施例6において1

80
-ヨードプロパンの代わりに相当するヨウ化アルカンを用いて実施例6と同様に操作して得られた化合物を用いて、実施例7と同様に操作し次に示す化合物を得た。

【0276】実施例7(34)

【化106】

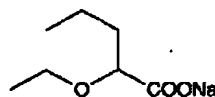


10 【0277】TLC: Rf 0.11 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR: δ 3.65-3.45(2H, m), 3.71(1H, td), 1.70-1.30(6H, m), 0.91(6H, t).

【0278】実施例7(35)

【化107】

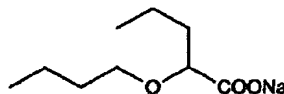


20 【0279】TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR: δ 3.64(2H, m), 3.35(1H, q), 1.72-1.25(4H, m), 1.19(3H, t), 0.92(3H, t).

【0280】実施例7(36)

【化108】

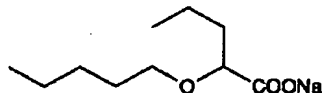


30 【0281】TLC: Rf 0.5 (酢酸エチル);

NMR: δ 3.66(2H, m), 3.28(1H, m), 1.74-1.32(8H, m), 0.96(6H, t).

【0282】実施例7(37)

【化109】

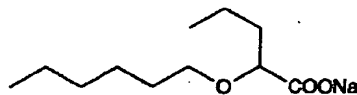


40 【0283】TLC: Rf 0.5 (酢酸エチル);

NMR: δ 3.66(2H, m), 3.26(1H, m), 1.76-1.30(10H, m), 0.96(6H, t).

【0284】実施例7(38)

【化110】



50 【0285】TLC: Rf 0.12 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

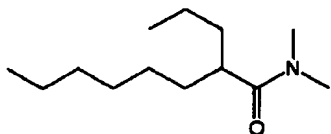
NMR: δ 3.67(2H, m), 3.30-3.15(1H, m), 1.72-1.10

81

(12H, m), 0.98-0.83(6H, m).

【0286】実施例8

【化111】



【0287】2-プロピルオクタン酸(500mg)の無水ベンゼン溶液(5ml)に、室温でオキサリクロライド(350 μ l)を加え、50℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酸クロライドを得た。50%ジメチルアミン水溶液(3ml)に、0℃で酸クロライドのテトラヒドロフラン溶液(3ml)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、2N塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、下記の物性値を有する標題化合物(412mg)を得た。

【0288】TLC: Rf 0.43 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

IR: ν 2957, 2928, 2857, 1661, 1646, 1466, 1414, 1397, 1337, 1262, 1155, 1111 cm^{-1} ;

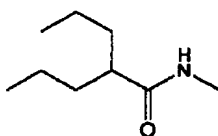
NMR (CDC13): δ 3.04(3H, s), 2.96(3H, s), 2.65(1H, m), 1.80-1.10(14H, m), 0.87(3H, t), 0.86(3H, t).

【0289】実施例8(1)~(6)

相当するカルボン酸および相当するアミンを用いて、実施例8と同様に操作して次に示す化合物を得た。

【0290】実施例8(1)

【化112】

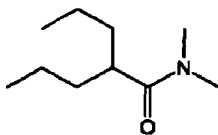


【0291】TLC: Rf 0.19 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR: δ 5.70-5.30(1H, br), 2.81(3H, d), 2.02(1H, m), 1.80-1.10(8H, m), 0.89(6H, t).

【0292】実施例8(2)

【化113】



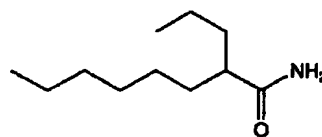
【0293】TLC: Rf 0.30 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

82

NMR: δ 3.06(3H, s), 2.97(3H, s), 2.68(1H, m), 1.75-1.45(2H, m), 1.45-1.10(6H, m), 0.89(6H, t).

【0294】実施例8(3)

【化114】

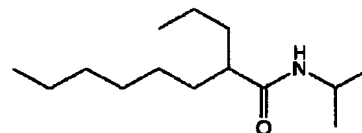


【0295】TLC: Rf 0.22 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDC13): δ 5.64(1H, brs), 5.43(1H, brs), 2.11(1H, m), 1.80-1.10(14H, m), 0.90(3H, t), 0.86(3H, t).

【0296】実施例8(4)

【化115】



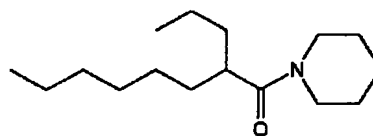
20

【0297】TLC: Rf 0.64 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDC13): δ 5.22(1H, brd), 4.10(1H, m), 1.91(1H, m), 1.75-1.18(14H, m), 1.14(6H, d), 0.88(3H, t), 0.86(3H, t).

【0298】実施例8(5)

【化116】



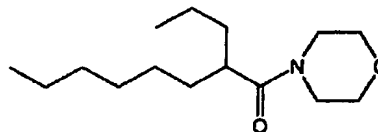
30

【0299】TLC: Rf 0.41 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR: δ 3.59(2H, t), 3.49(2H, t), 2.73-2.58(1H, m), 1.75-1.45(9H, m), 1.45-1.10(11H, m), 0.93-0.81(6H, m).

【0300】実施例8(6)

【化117】



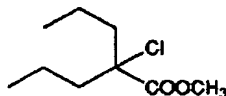
【0301】TLC: Rf 0.20 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

50 NMR: δ 3.67(4H, s), 3.68-3.60(2H, m), 3.59-3.49

(2H, m), 2.69-2.52(1H, m), 1.74-1.51(2H, m), 1.50-1.08(12H, m), 0.93-0.80(6H, m).

【0302】実施例9

【化118】



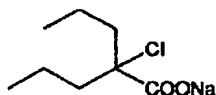
【0303】ジイソプロピルアミン (1.6m l) の無水 THF 溶液 (10m l) に、アルゴン気流下、0℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (5.9m l) を滴下し、30分間攪拌した。反応溶液にメチル 2-ブチルペンタノエート (1.00g) の THF 溶液 (3m l) を-78℃で滴下し、15分間攪拌し、さらに20分間攪拌した。反応混合物に、四塩化炭素 (1.17g) の THF 溶液 (2m l) を-78℃に加え、室温で1時間20分攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=40：1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (1.37g) を得た。

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 3.76(3H, s), 2.1-1.8(4H, m), 1.6-1.1(4H, m), 0.92(6H, t).

【0304】実施例10

【化119】



【0305】実施例9で製造した化合物 (600mg) の無水エーテル溶液 (10m l) に、アルゴン気流下、0℃でリチウムアルミニウムヒドライド (119mg) を加えて、30分間攪拌した。反応混合物を、エーテルで希釈し、飽和食塩水を加え攪拌した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製し、2-クロロ-2-ブチルペンタノールを得た。この化合物の無水ジクロロメタン溶液 (14m l) に、アルゴン気流下、4Åモレキュラシーブス (1.5g) とニクロム酸ピリジウム (1.29g) を加え、室温で3時間攪拌した。

【0306】反応混合物を、エーテルで希釈し、シリカゲルでろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=40：1) で

精製した。得られたアルデヒド体の t-ブチルアルコール溶液 (3m l) に、2-メチル-2-ブテン (0.2m l) を加えた。さらに、亜塩素酸ナトリウム (248mg) とリン酸二水素ナトリウム・二水和物 (215mg) の水溶液 (1m l) を加え、室温で30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し、フリーのカルボン酸体 (150mg) を得た。フリーのカルボン酸体のエタノール溶液 (3m l) に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (800μ l) を加え、減圧下濃縮して、標題化合物 (134mg) を得た。

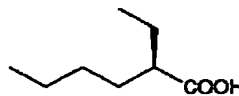
【0307】TLC : Rf 0.11 (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) ;

IR (KBr法) : ν 3449, 2963, 2876, 1600, 1433, 1402, 1132, 763, 665, cm⁻¹ ;

NMR : δ 1.28-2.14(8H, m), 0.95(6H, t).

【0308】実施例11

【化120】



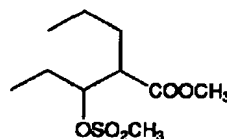
【0309】(±)-2-エチルヘキサン酸 (5g) およびキノリン (5.6g) を50%含水アセトン (25m l) に加熱溶解させた後、一晚放置して析出した結晶をろ取した。得られた結晶を減圧乾燥後、含水アセトンより再結晶 (6回) した。再結晶品を希塩酸に溶解し、エーテルで抽出した後、有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物 (190mg) を得た。

施光度 : [α]_D -8.7° (c=2.59, CHCl₃) ;

IR : ν 2964, 2876, 1708, 1461, 1290, 1231, cm⁻¹ ;

【0310】参考例8

【化121】



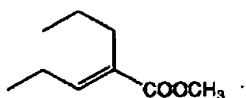
【0311】アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン (THF) (5m l) に、リチウムジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液 (2M, 5m l) を加え、-70℃まで冷却した。得られた溶液にペンタン酸メチルエステル (1.33m l) の THF (3m l) 溶液を滴下し、-70℃で30分間攪拌した。次にプロパナール (0.72m l) の THF (3m

1) 溶液を滴下し、同温度でさらに15分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=9：1）で精製して、ヒドロキシ体（752mg）を得た。

【0312】アルゴン雰囲気下、ヒドロキシ体（550mg）の塩化メチレン（10ml）溶液に、トリエチルアミン（0.57ml）を加え、-20℃まで冷却した。得られた溶液にメシルクロライド（0.29ml）滴下し、-20~-10℃で30分間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後減圧濃縮し標題化合物を得た。標題化合物は精製せずに次の反応に供した。

【0313】実施例12

【化122】



【0314】アルゴン雰囲気下、参考例7で製造した化合物のベンゼン（10ml）溶液にDBU（0.56ml）を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を冷1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=20：1）で精製して、標題化合物（164mg）

- ・ 5, 5, 5-トリフルオロ-2-プロピルペンタン酸ナトリウム塩…10g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム（崩壊剤）……………200mg
- ・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）……………100mg
- ・ 微結晶セルロース……………9.7g

【0319】製剤実施例2：錠剤の製造

※00mgの活性成分を含有する錠剤100個を得た。

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に1※

- ・ 2-プロピルペンタン酸ナトリウム塩……………10g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム（崩壊剤）……………200mg
- ・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）……………100mg
- ・ 微結晶セルロース……………9.7g

【図面の簡単な説明】

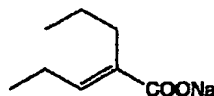
果を示すグラフである。

【図1】 パルプロ酸ナトリウム塩の脳虚血に対する効

*g)とEZ混合物（1144mg）を得た。

【0315】実施例13

【化123】



【0316】実施例12で製造したE体（160mg）に1N水酸化ナトリウム水溶液（3gm1）を加え、室温で1時間、さらに50℃で1時間、そしてさらに室温で12時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水を加えて分液し、水層に1N塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=10：1~2：1）で精製し、フリーのカルボン酸体（117mg）を得た。フリーのカルボン酸体をジオキサンに溶解し、当量の1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて凍結乾燥して、標題化合物を得た。

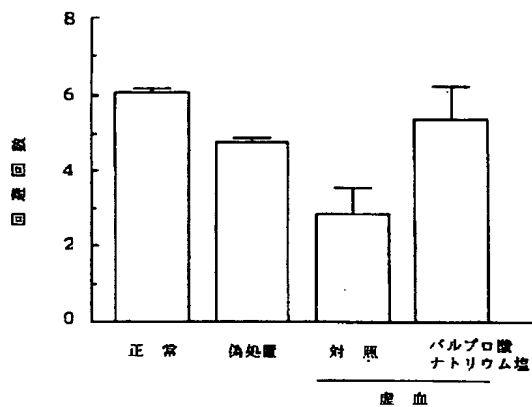
20 【0317】TLC：Rf 0.22（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）；

IR（KBr法）：ν 3436, 2962, 2933, 2872, 1649, 1558, 1461, 1411, 1111, 849, 798 cm⁻¹；

【0318】製剤実施例1：錠剤の製造

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100個を得た。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所	
A 6 1 K	31/22 31/23 31/44 31/445 31/495 31/535				
					9455-4C
					9455-4C
C 0 7 C	51/36 53/128 53/134 53/19 57/03 57/30 59/125 59/68 67/303 69/02 69/63 233/05 233/07 233/25 233/54				
					9450-4H
					9450-4H
					9450-4H
					9450-4H
					9450-4H
					A 9450-4H
					9450-4H
					9546-4H
					9547-4H
					9547-4H
					9547-4H
					9547-4H
C 0 7 D	213/40 213/75 295/18	A Z			
// C 0 7 B	61/00	3 0 0			
C 0 7 C	323/52				7419-4H

(72)発明者 大野 博之

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野
薬品工業株式会社水無瀬研究所内